Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg a. L.
(Direktor: Prof. Dr. A. Gürber.)

Über den Einfluß des Phosphors auf den respiratorischen Stoffwechsel.

Gekrönte Preisarbeit der medizinischen Fakultät in Marburg 1911/12.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

eingereicht bei der

Hohen medizinischen Fakultät der Universität Marburg

von

Otto Hirz,
Medizinalpraktikant aus Strathütten Kr. Siegen.

Marburg 1913.
Druck von R. Oldenbourg in München.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg a. L.
(Direktor: Prof. Dr. A. Gürber.)

Über den Einfluß des Phosphors auf den respiratorischen Stoffwechsel.

Gekrönte Preisarbeit der medizinischen Fakultät in Marburg 1911/12.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

eingereicht bei der

Hohen medizinischen Fakultät der Universität Marburg

von

Otto Hirz,
Medizinalpraktikant aus Struthütten Kr. Siegen.

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

Marburg 1913.
Druck von R. Oldenbourg in München.

Angenommen von der medizinischen Fakultät Marburg
am 29. Februar 1912.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.
Referent: Prof. Gürber.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556030_0112

Inhaltsübersicht.

I. Teil.
1. Einleitung 7
2. Literaturangaben:
a) über den respiratorischen Stoffwechsel 9
b) über den Eiweißstoffwechsel 18
c) über den Fett- und Kohlehydratstoffwechsel 21
3. Methodik 28
4. Versuchsplan 33

II. Teil. Eigene Versuche.
1. Normale Hungerversuche 35
2. Vergiftungsversuche 55
a) im Hunger 55
b) bei normaler Fütterung 88
c) bei künstlicher Fütterung. 94
d) Spezialversuch mit Thyreoidin 100

III. Teil. Zusammenfassung und Vergleichung d. Versuchsergebnisse.
1. Prinzip der Vergleichung 104
2. Zusammenfassung der klinischen Beobachtungen und patholog.-anatom. Veränderungen 107
3. Vergleichung der einzelnen Versuchsergebnisse
a) Hungerversuche 110
b) Fütterungsversuche 120

IV. Teil. Beurteilung der Ergebnisse an der Hand der Literatur.
1. Respiratorischer Stoffwechsel 123
2. Eiweißstoffwechsel 130
3. Fettstoffwechsel 131
4. Kohlehydratstoffwechsel 133

V. Schluß.
1. Summarische Zusammenfassung 139
2. Literaturverzeichnis 141

Motto der Preisarbeit:

Nur Beharrung führt zum Ziele,
Nur die Fülle führt zur Klarheit
Doch im Abgrund wohnt die Wahrheit.

I. Einleitung.

Die Stellung, die der Phosphor in der Geschichte der Toxikologie und der experimentellen Forschung eingenommen hat, überragt die aller anderen Gifte an Bedeutung. Es gibt kaum eine andere Vergiftung, deren Literatur so ausgedehnt, so reichhaltig und zugleich so widerspruchsvoll ist, als die der Phosphorvergiftung.

Seitdem v o n H a u f f im Jahre 1860 auf das konstante Auftreten von fettiger Degeneration der Leber und anderer Organe nach Vergiftung mit Phosphor aufmerksam gemacht hatte, häufen sich von Dezennium zu Dezennium die Untersuchungen und Veröffentlichungen über die eigenartigen Erscheinungen der Vergiftung. Heute, nach 50 Jahren, hat die Zahl der Publikationen eine solche Höhe erreicht — nach L o e w i in N o o r d e n s Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels existieren nicht weniger als ca. 150 einschlägige Arbeiten —, daß es dem einzelnen schwer wird, noch alle Einzelheiten der Literatur zu übersehen. Warum gerade die Phosphorvergiftung von einem so hohen und allgemeinen Interesse getragen wurde, ist leicht begreiflich, wenn man bedenkt, daß nicht nur der Pharmakologe, sondern weit mehr der Physiologe und der Pathologe aus dem typischen Vergiftungsbild eine Beantwortung fundamentaler Probleme ihrer Forschung erhofften. Aber trotz zahlreicher Untersuchungen nach den verschiedensten Richtungen hin fehlt bis jetzt noch immer eine klare, einheitliche Deutung der Vorgänge bei der Phosphorvergiftung. Der Nimbus des Geheimnisvollen, der die Wirkung des Phosphors von altersher umgab, ist zwar vor der modernen Forschung gewichen, und es läßt

sich nicht leugnen, daß neuere Untersuchungen in bestimmten Fragen einschneidende Fortschritte gebracht haben. Trotzdem sind wir aber auch heute noch weit davon entfernt, das Wesen der Phosphorvergiftung restlos erklären zu können.

Mag es sein, daß der endgültigen Lösung dieser Frage große, vielleicht unüberwindliche Schwierigkeiten entgegenstehen, aber ein Grund für die Erschwerung der Lösung scheint uns in der Geschichte der Phosphorvergiftung selbst zu liegen, die eine fortlaufende Kette von Kontroversen darstellt. Wenn man die endlose Literatur von den ersten Anfängen an durchliest, so findet man kaum eine Frage, die eine einheitliche Beantwortung gefunden hätte, kaum eine Schlußfolgerung, die unwidersprochen geblieben wäre. Die Menge der Widersprüche reizte zu immer neuen Nachprüfungen und Untersuchungen an, und Genialität und der Fortschritt der Methodik haben manches alte, als unumstößlich geltende Dogma ins Wanken gebracht. Ich erinnere nur an die klassischen Arbeiten von Lebedeff (1883) und Rosenfeld (1893) über die Entstehung und Bedeutung des Fettes bei der Phosphorvergiftung. Aber einen großen Teil der früheren Feststellungen vermochten auch spätere Untersuchungen nicht über die Schwelle der Wahrscheinlichkeit hinwegzuheben. Trotzdem haben sich manche Beobachtungen durch den Glauben an die Autorität zu feststehenden Dogmen entwickelt und einen großen Einfluß auf die weitere Forschung ausgeübt. Auch hat man in zusammenfassenden Abhandlungen versucht, noch bestehende Kontroversen auszugleichen durch kritische Beleuchtung der einzelnen Arbeiten, indem man den Untersuchungen mit unzuverlässiger Methodik die Beweiskraft absprach. Darin liegt aber eine große Gefahr, ohne beweiskräftige experimentelle Nachprüfung über Widersprüche zu entscheiden, weil dadurch der Festlegung von noch zweifelhaften Tatsachen zu leicht Vorschub geleistet und die weitere Forschung in falsche Bahnen geleitet wird.

Es läßt sich nicht bestreiten, daß wir in der Geschichte der Phosphorvergiftung wiederholt dieser Tatsache begegnen. Wir können uns deshalb des Eindruckes nicht erwehren, daß es für das Fortschreiten der Entwicklung und des Verständnisses der

Vergiftung von hemmendem, ja irreführendem Einfluß gewesen sein muß, daß man mit nur scheinbar bewiesenen Tatsachen operierte.

Das gilt vor allem am meisten von der Frage über den Einfluß des Phosphors auf den respiratorischen Stoffwechsel. Diese Frage stellt eine der schwerwiegendsten Kontroversen in der Geschichte der Phosphorvergiftung dar. Sie wurde bereits im Jahre 1871 von Bauer inauguriert, und seine Schlußfolgerung, daß der Phosphor die Oxydationsvorgänge des Organismus herabsetze, errang sich, gestützt auf gleichsinnige Untersuchungen anderer Autoren, für lange Zeit eine allgemeine Geltung. Die Ansicht Bauers blieb aber weiterhin nicht unwidersprochen. Seine Beweisführung wurde wiederholt angefochten, und andere Untersuchungen stellten die Richtigkeit seiner Ergebnisse sehr in Frage. Aber die spätere Zeit brachte für die Ansicht Bauers neue experimentelle Bestätigungen, und so haben seine Resultate in der Hauptsache bis zum heutigen Tage ihre schwerwiegende Bedeutung bewahrt. Es gibt kaum eine andere Tatsache, die für das Verständnis der einzelnen Vorgänge und für die Theorie der Phosphorvergiftung so oft zur Erklärung herangezogen worden wäre, als gerade diese angebliche Wirkung des Phosphors auf den Stoffwechsel. Man geht sogar neuerdings (Loewi 1907) so weit, wegen dieser wahrscheinlichen Herabsetzung des Oxydationsvermögens, die Phosphorvergiftung in Parallele zu stellen zur Blausäurevergiftung und sie als eine chronische Zyanvergiftung zu charakterisieren.

Es ist begreiflich, daß unter diesen Umständen die Frage nach der tatsächlichen Wirkung des Phosphors auf den Stoffwechsel wieder aufgerollt wird, und daß es eine hohe medizinische Fakultät der Universität Marburg für gegeben hielt, diese Frage durch neue, umfangreiche Untersuchungen nachprüfen zu lassen.

Literatur.

Bevor ich zur Beschreibung meines eigenen Versuchsplanes übergehe, habe ich noch die Aufgabe, die bestehende Literatur über den Einfluß des Phosphors auf den respiratorischen Stoffwechsel zusammenzustellen.

Die Untersuchungen dieser Frage greifen, wie bereits erwähnt, zurück bis in das Jahr 1871, in dem Bauer zum ersten Male den Gasstoffwechsel an einem phosphorvergifteten Hunde mit dem kleinen Apparat von Pettenkofer-Voit studierte.

Über die Einzelheiten der Methodik hat Bauer keine näheren Angaben gemacht.

Was ihn zu der Untersuchung dieser Frage leitete, war die auffallende Analogie der pathologisch-anatomischen Veränderungen bei Phosphorvergiftung und anderer mit Sauerstoffmangel einhergehender Krankheitsbilder, wie gewisse Formen von Anaemie. Er hoffte deshalb, auch bei der Phosphorvergiftung auf ähnliche Störungen des Gaswechsels zu stoßen. Zu diesem Zwecke bestimmte er an einem auf Inanition gesetzten Hunde die Ausscheidung von CO_2 und H_2O und zugleich den Gewichtsverlust des Tieres für eine bestimmte Versuchszeit von zwei oder drei Stunden, berechnete aus diesen Zahlen indirekt die Menge des aufgenommenen Sauerstoffes und damit die Größe des respiratorischen Stoffwechsels. Nach der Beendigung des zweiten Versuches am zweiten Tage wurde das Tier subkutan mit 0,8 ccm Phosphoröl vergiftet. Da aber bald noch keine deutlichen Zeichen der Vergiftung auftraten, so wurde diese Dosis am Morgen und Abend des dritten Tages wiederholt. Als die Symptome der Vergiftung deutlich waren, wurde das Tier am selben Abend einem dritten Versuche unterworfen. In der Frühe des vierten Hungertages wurde das Tier tot gefunden, so daß also zwischen dem letzten Versuche und dem Tode des Tieres nur kurze Zeit liegen kann. Nähere Zeitangaben werden in der Arbeit von Bauer vermißt.

Bauer beobachtet eine enorme Herabsetzung der Gaswerte unter dem Einfluß der Vergiftung. Die Abnahme vom ersten bis zum zweiten Hungertag verläuft in normalen Grenzen, aber vom zweiten zum dritten Tage nimmt die CO_2-Abgabe um 47%, die O_2-Aufnahme um 45% ab. Das bedeutet eine weit stärkere Herabsetzung des Gaswechsels, als das Tier im normalen Hunger ohne Einwirkung des Phosphors zu zeigen pflegt. Obwohl Bauer keinen Kontrollversuch anstellt und das Tier bei dem letzten Versuch doch anscheinend bedrohliche Symptome gezeigt hat, glaubt

er mit dem einzigen Versuche doch berechtigt zu sein, in der Herabsetzung des Gaswechsels eine spezifische Wirkung des Phosphors zu sehen. Er schließt daraus, daß der Phosphor die Aufnahme des Sauerstoffes im Blut und dadurch das Oxydationsvermögen des Körpers herabsetzt, was vorwiegend in einer Hemmung des Fettstoffwechsels seinen Ausdruck findet.

Die Zahlen der respiratorischen Quotienten zeigen trotz der vorgeschrittenen Inanition auffallend hohe Werte. Bauer findet zwar zwischen dem von Pettenkofer am zweiten Hungertage bestimmten Quotienten von 0,74 und seinem eigenen von 0,85! keinen wesentlichen Unterschied, aber seine Werte lassen doch die für den Hunger charakteristische Tendenz, abwärts zu sinken, deutlich erkennen. Die Resultate der anderen Untersuchungen Bauers, insbesondere über den Eiweißzerfall, finden an anderer Stelle Platz. Auch auf die Bewertung und Kritik seiner Arbeit werde ich erst nach Schilderung meiner eigenen Untersuchungen zurückkommen.

Diese Untersuchung Bauers blieb jahrelang die einzige, die über den Gaswechsel bei Phosphorvergiftung existierte. Obwohl es nicht an zweifelnden Stimmen fehlte, gewann sie fast allgemeine Anerkennung. Sie gab die Anregung zu neuen Untersuchungen, die die Beziehungen des Sauerstoffmangels zum Verhalten des Stoffwechsels näher aufklären sollten, um auf diesem Wege eine Erklärung für die Änderung des Stoffwechsels bei der Phosphorvergiftung zu finden. Zunächst untersuchte Bauer (1872) selbst den Einfluß von stärkeren Blutungen auf den Stoffwechsel und fand eine wesentliche Verminderung der Gaswerte nach dem Aderlaß und eine Zunahme der N-Ausscheidung. Erstere Beobachtung wurde aber später von Pembrey und Gürber (1893) durch exakte Nachprüfungen sehr in Frage gestellt. Von dieser selben Arbeit Bauers ausgehend, versuchte dann später Fraenkel (1876) den Einfluß der Verminderung der Sauerstoffaufnahme auf den Eiweißzerfall näher zu erforschen. Er fand, in Übereinstimmung mit der Beobachtung Bauers bei der Phosphorvergiftung, eine Zunahme der N-haltigen Verbrennungsprodukte bei jeder künstlichen Erschwerung der Sauerstoffauf

nahme. Diese Tatsache führt ihn zu dem Schluß, daß jede Herabsetzung der Oxydationsprozesse im Körper eine Vermehrung des Eiweißzerfalles bewirke, und er sieht darin auch den Schlüssel für das analoge Verhalten der Phosphorvergiftung. Von den Untersuchungen Bauers wurde auch H. Meyer (1881) angeregt, das Verhalten der Blutgase in der Phosphorvergiftung näher zu studieren. Er konnte aber die herrschende Ansicht nicht in dem Maße bestätigen, wie man es hätte erwarten können.

Erst als Pflüger (1892) den Feststellungen Bauers jede Beweiskraft absprach, gewinnt die Frage der Stoffwechselbeeinflussung des Phosphors wieder neues Interesse, und in den folgenden Jahren erscheinen mehrere neue Untersuchungen. Im Jahre 1893 veröffentlichte ein italienischer Autor D. lo Monaco in dem Bollet. della R. Accademia di Roma eine Arbeit über den respiratorischen Stoffwechsel bei Phosphorvergiftung. Der Inhalt der Abhandlung ist uns leider wegen italienischer Abfassung nicht zugänglich. Wir bedienen uns deshalb einer kurzen, zuverlässigen Darstellung in den Jahresberichten über die Fortschritte der Tierchemie Bd. XXIII und XXIV.

Lo Monaco benutzt zu seinen Untersuchungen Mäuse, die er mit Phosphor vergiftet und kommt zu dem Schluß, daß sowohl die O_2-Aufnahme als die CO_2-Ausscheidung während der Vergiftung in normalen Grenzen vor sich geht. Die Verbrennung der nicht N-haltigen Substanzen soll nicht vermindert, die Wasserausscheidung dagegen erheblich herabgesetzt sein. Von Interesse scheint uns auch noch die 1896 erscheinende Arbeit lo Monacos zu sein, in der er die N-ausscheidung an hungernden und gefütterten Tieren bei chronischer Phosphorvergiftung untersucht. Seine Beobachtungen führen ihn zu dem Schluß, daß der Phosphor um so energischer wirkt, je lebhafter der Stoffwechsel ist. Hungernde Kaninchen ertragen gleiche Dosen besser als gefütterte.

Im Jahre 1895 erscheint eine dritte Abhandlung über das Verhalten des Gaswechsels bei Phosphorvergiftung in einer Dissertation von A. Schneider in Würzburg. Seine Arbeit beschäftigt sich vorwiegend mit der therapeutischen Beeinflussung der Vergiftung, und erst am Schlusse fügt er noch drei verschiedene

Stoffwechseluntersuchungen an, die der Nachprüfung und Bestätigung der Behauptungen Bauers dienen sollen. Schneider beschränkt sich bei der Untersuchung des Gaswechsels darauf, nur die ausgeschiedene CO_2 zu bestimmen. Die Absorption von H_2O und CO_2 bewerkstelligt er dadurch, daß er die atmosphärische Luft und die Respirationsluft getrennt durch ein System von U-Röhren saugt, die mit Schwefelsäure und Bimstein resp. Natronkalk und Chlorkalzium beschickt sind. Die Aufstellung läßt in primitiver Form das Prinzip des Haldane-Gürberschen Stoffwechselapparates erkennen, der uns später in größerer Vollendung zu unseren eigenen Untersuchungen dienen soll.

Schneider untersuchte eine Maus und eine Katze bei normaler Fütterung und späterer subkutaner Vergiftung mit Phosphoröl. Bei beiden fanden ca. 1½ Tage nach der Vergiftung eine beträchtliche Abnahme der CO_2-werte, die bei der Maus 20,3%, bei der Katze sogar 51% betrug.

Um aber den Einfluß der Inanition bei dieser Herabsetzung der Gaswerte sicher ausschalten zu können, stellte Schneider neue Versuche an einem Kaninchen an, indem er die Abnahme der CO_2 durch die Karenz allein bestimmte und nach Auffütterung des Tieres den Einfluß des Phosphors unter den gleichen Bedingungen untersuchte. Er fand unter dem Einfluß der Vergiftung eine um 26% höhere Herabsetzung der CO_2-Ausscheidung, als er sie im Hunger allein beobachtet hatte. Darin sieht er eine spezifische Alteration des Zellstoffwechsels durch den Phosphor und eine neue Bestätigung der bereits von Bauer publizierten Tatsache.

Unter dem Einfluß des Protestes, den Pflüger gegen die Feststellungen Bauers erhoben hatte, veröffentlichte J. Athanasiu (1899) aus dem physiologischen Laboratorium in Bonn eingehende und exakte Untersuchungen über die Vorgänge bei der Phosphorvergiftung, denen am Schlusse auch mehrere Stoffwechseluntersuchungen angegliedert sind. Athanasiu bedient sich des Apparates von Regnault-Reiset mit der Pflügerschen Modifkation, als Versuchstiere dienten ihm Frösche, die vor und nach der Vergiftung 12 bis 24 Stunden untersucht wurden. Die Ergebnisse zeigen aber so ungeheure Schwan-

kungen, daß sich kaum Schlüsse daraus ableiten lassen. Die vergifteten Frösche nahmen in zwei Versuchen mehr, in fünf weniger O_2 auf und schieden in vier Versuchen mehr, in drei weniger CO_2 aus als die unvergifteten Tiere. Der respiratorische Quotient liegt meist über 1 und ist viermal größer, zweimal annähernd gleich und einmal kleiner als bei den normalen Tieren.

Athanasiu glaubt in der Tatsache, daß der respiratorische Quotient bei den vergifteten Tieren der Einheit zustrebt, den Ausdruck einer gesteigerten Oxydation des Glykogens zu sehen, dessen raschen Schwund durch die Vergiftung er gleichfalls durch andere Untersuchungen nachwies. Er kommt zu dem Schluß, daß die Oxydationsvorgänge unter dem Einfluß der Phosphorvergiftung eine Steigerung erfahren. Zugleich entkräftet er aber seine Schlußfolgerung, indem er selbst gesteht, daß die großen Wertdifferenzen seiner Versuche eine weitere Ausdehnung der Untersuchungen notwendig erscheinen lassen, um so mehr als die Sauerstoffaufnahme bei Fröschen großen Schwankungen unterliegt, die eine Stoffwechselvergleichung außerordentlich erschweren.

Eine neuere Arbeit über den respiratorischen Stoffwechsel bei Phosphorvergiftung stammt von einem französischen Autor. Henri Welsch veröffentlichte im Jahre 1905 ausgedehnte Untersuchungen über verschiedene Fragen der Phosphorvergiftung, denen auch ausführliche Stoffwechseluntersuchungen an Hunden und Kaninchen beigefügt sind. Welsch benutzte bei seinen Stoffwechselversuchen den Apparat von Geppert mit einer Modifikation von Henrijeau und Corin für die O_2-Ablesung. Der O_2 wird dabei direkt bestimmt und die CO_2 durch Titration der Natronlauge nach vorheriger Ausfällung mit $BaCl_2$. Die Hunde wurden mit 15 mg, die Kaninchen mit 9 mg Phosphor pro kg subkutan vergiftet und teils im Stoffwechselgleichgewicht bei Zufuhr gleicher Nahrungsmengen, teils in absoluter Karenz untersucht. die Gaswerte sind in ccm angegeben und beziehen sich auf 1 kg Körpergewicht und 1 Stunde Versuchszeit. Sie lassen sowohl im Stoffwechselgleichgewicht als in der Inanition auffallende Schwankungen erkennen. Mit fortschreitender Karenz nehmen nicht nur die Werte des aufgenommenen O_2, sondern auch die der

ausgeschiedenen CO_2 teilweise nicht unerheblich zu. Der respiratorische Quotient zeigt im Hunger Schwankungen von 0,84—0,70—0,92—0,88, während der Vergiftung sinkt er sogar einmal von 0,75 auf 0,47, um dann wieder auf 0,80 zu steigen. Welsch glaubt sich trotzdem in Übereinstimmung mit anderen Autoren, die den Hungerstoffwechsel untersuchten, zu befinden. Wir müssen allerdings bedenken, daß sich seine Untersuchungen nur auf die ersten 24 Std. der Inanition erstrecken, in denen solche Schwankungen vielleicht möglich sind. Diese Tatsache würde aber die Werte des ersten Hungertages für eine Vergleichung ungeeignet machen, und wir sind deshalb gezwungen, uns in der Beurteilung dieser Zahlen eine gewisse Reserve aufzuerlegen.

Unter dem Einfluß der Vergiftung erfahren die Stoffwechselwerte eine mehr oder weniger starke Einschränkung. Welsch berechnet den Mittelwert aller Gaswerte vor und nach der Vergiftung und findet eine Abnahme der O_2-Werte um 11 bis 20%, der CO_2-Werte um 24 bis 29%. Bei den Versuchen mit Kaninchen wurde nur der O_2 bestimmt mit dem Oxygénograph von Frédéricq. Das Absinken der Stoffwechselwerte bezieht sich bei Versuch III auf ca. 24 Std., bei Versuch IV nur auf 5 Std. Versuchszeit. Dabei ist besonders zu bedenken, daß Welsch bei Hund IV durch mehrfache subkutane Injektion von Phosphor ein ganz akut verlaufendes Vergiftungsbild erzeugen wollte, so daß der Hund bereits in der Nacht nach der Vergiftung starb.

Für den Versuch V, in dem ein Hund in Inanition untersucht wurde, verzichtet Welsch auf einen Vergleich der Gaswerte. Er motiviert es damit, daß hier zwei Faktoren an der Herabsetzung der Gaswerte mitwirken und man nicht mit Sicherheit entscheiden könnte, welcher Anteil der Vergiftung und welcher der Inanition allein zukäme. Wir haben nach dem Verfahren von Welsch das Mittel aller Zahlen berechnet und die Werte vor und nach der Intoxikation verglichen. Es ergab sich für den ersten Hungertag eine Abnahme der O_2-Aufnahme von 9%, für den zweiten Hungertag um 22%, d. h. für den ersten Tag weit weniger als in allen anderen Versuchen. Die Abnahme des Stoffwechsels wird erst beträchtlicher nahe vor dem Tode des Tieres.

Obwohl Welsch auf die Analysierung dieses Versuches mit obiger Begründung verzichtet, setzt er seine übrigen Werte doch in Vergleich zu den Werten Bauers, der doch sein Tier in dreitägiger Inanition untersuchte, so daß jede Vergleichsbasis fehlt. Er schließt aus seinen Ergebnissen auf eine Herabsetzung der Verbrennungsgröße, die zwar nicht die Höhe der Bauerschen Zahlen erreicht, aber beträchtlich genug und zu systematisch gewonnen sei, als daß sie durch ein Spiel des Zufalls entstanden sein könnte.

Von Interesse sind noch seine Erwägungen über das Verhalten der respiratorischen Quotienten, die sowohl in seinen wie in Bauers Versuchen während der Vergiftung die Tendenz zu sinken zeigen. Wenn nun Fett, wie Bauer annahm, aus Eiweiß entsteht, d. h. aus einem höher oxydierten Stoff, so sollte man durch die Entstehung von intramolekularem Sauerstoff ein Ansteigen der Quotienten erwarten. Welsch glaubt aber, daß eine mögliche Steigerung des respiratorischen Quotienten durch eine vorwiegende Verbrennung von Fett maskiert werden könnte und so doch ein niedriger Quotient resultierte. Da aber ferner die vermehrte Säuerung des Blutes bei Phosphorvergiftung (Meyer 1881) und die dadurch bedingte Zunahme der CO_2-Spannung in den Geweben (Jaquet 1892) eine Zunahme der CO_2-Ausscheidung und zugleich des respiratorischen Quotienten erwarten ließe, so sind nach seiner Ansicht die Resultate des Gaswechsels der von Bauer inaugurierten Entstehung von Fett aus Eiweiß durchaus ungünstig. Ob aber die Säuerung des Blutes in der Phosphorvergiftung für die Ausscheidung der CO_2 eine so bedeutende Rolle spielt, daß es das Verhältnis der Gasvolumina von 2 Stunden wesentlich verändert, erscheint uns zweifelhaft.

Eine Bestätigung der Stoffwechselwerte suchte Welsch dann noch durch kalorimetrische Untersuchungen an vergifteten Kaninchen zu gewinnen. Er fand dabei unter dem Einfluß der Vergiftung eine Herabsetzung der Wärmebildung um ca. 14% als Ausdruck einer Oxydationshemmung im Körper und glaubt in der Abnahme der kalorimetrischen Werte eine auffällige Übereinstimmung konstatieren zu dürfen mit der Einschränkung der O_2-Absorption in seinen Stoffwechseluntersuchungen.

Nach diesen neuen Beweisen für die Richtigkeit der Untersuchungen Bauers hätte man annehmen sollen, daß die Frage nach dem Einfluß des Phosphors auf den Stoffwechsel zur Ruhe gekommen wäre. Aber die Zweifel an der Wahrscheinlichkeit der alten Annahmen bestanden weiter fort, und schon zwei Jahre nach Welsch veröffentlichte ein amerikanischer Autor Lusk (1907) neue Untersuchungen an hungernden Hunden. Eine Herabsetzung des Gesamtstoffwechsels schien ihm in schroffem Gegensatz zu stehen zu der Beobachtung von Temperatursteigerungen und der starken Vermehrung des Eiweißzerfalls bei der Phosphorvergiftung, und dieser Widerspruch veranlaßte ihn, die früheren Untersuchungen nachzuprüfen.

Seine Methodik gleicht der von A. Schneider. Er setzt zwei Hunde acht Tage auf Hunger und untersucht vom dritten Tage an in sechsstündigen Stoffwechselversuchen mit einem Voitschen Respirationsapparat den Gaswechsel. Nach beendeter Karenz füttert er die Tiere wieder auf, bis sie das frühere Körpergewicht nahezu wiedererlangt haben. Darauf unterwirft er sie einer neuen Hungerperiode und bestimmt die Kalorienwerte vom dritten Tage ab nach wiederholten subkutanen Injektionen von 1% Phosphoröl. Lusk beobachtet schon 18 Std. nach der Injektion Temperatursteigerung und eine Zunahme des Gesamtstoffwechsels. Der Eiweißstoffwechsel nimmt vom zweiten Tage an zu und steigt am dritten Tage bis zum Dreifachen an. Daneben besteht hohe Fiebertemperatur und ein hoher Gesamtstoffwechsel, der die Werte des normalen Hungerstoffwechsels nicht unbeträchtlich übertrifft. Am vierten Tage besteht dasselbe Bild. Am fünften Tage stirbt das Tier 2 Min. nach Herausnahme aus dem Käfig. Der Urin nahm an Menge ab bis zur Anurie und war eiweißhaltig. Die Herabsetzung der Kalorienwerte des letzten Tages hält Lusk für die Folge der absinkenden Körpertemperatur und des nahen Todes, so daß sie für die Vergleichung nicht in Betracht kommen. Auch der zweite Hund ließ, obwohl er die Vergiftung nur kurze Zeit überstand, denselben Ablauf der Stoffwechselwerte erkennen. Er beobachtet in beiden Fällen eine durchschnittliche Zunahme der Verbrennungswerte um ca. 10%. Nach Lusk sprechen diese

Versuche sehr dafür, daß die Phosphorvergiftung das Oxydationsvermögen des Organismus nicht herabsetzt, sondern daß im Gegenteil eher eine Steigerung des Stoffwechsels einzutreten scheint, die teils auf Rechnung des Fiebers, teils auf die spezifische Vermehrung der Eiweißverbrennung zu setzen ist.

Die Literatur über den respiratorischen Stoffwechsel bei Phosphorvergiftung haben wir mit Absicht möglichst ausführlich dargestellt, weil sie für das Verständnis unserer eigenen Versuche und Schlußfolgerungen von größter Bedeutung ist. Wir wollen aber nicht verfehlen, auch die übrige Literatur der Phosphorvergiftung, so weit sie den Rahmen unserer Arbeit berührt, noch zu würdigen, um so mehr als wir uns bei unseren Untersuchungen nicht eng auf die Bestimmung der Gaswerte beschränkt, sondern auch die einzelnen Stoffwechselelemente, insbesondere den Eiweißstoffwechsel berücksichtigt haben. Nach einem Worte Rubners lassen sich Gasstoffwechseluntersuchungen nur dann richtig beurteilen, wenn auch gleichzeitig die N-Ausscheidung im Harn bestimmt wird. Die Gesamtliteratur der Phosphorvergiftung ist aber so zahlreich, daß es zu weit führen würde, auf alle Arbeiten und alle Einzelheiten einzugehen.

Wir müssen uns im Interesse unserer Arbeit darauf beschränken, die Hauptsachen, die für unsere Arbeit von Bedeutung sind, herauszugreifen und kurz darzustellen.

Der Eiweißstoffwechsel bei Phosphorvergiftung hat viele Bearbeitungen gefunden. Zuerst untersuchte Storch (1865) die Harnstoff- und Phosphorsäureausscheidung an hungernden Hunden und fand eine beträchtliche Vermehrung dieser Stoffe unter dem Einfluß der Vergiftung [zitiert von Falck (1877)]. Seine Resultate wurden durch die erwähnten Untersuchungen von Bauer (1871) bestätigt. Falck (1877) suchte ihre Beobachtungen zu widerlegen, weil er selbst bei hungernden, unvergifteten Hunden eine beträchtliche Steigerung der N-Ausscheidung beobachtete. Seine Einwände waren berechtigt, aber seine Versuche, die er selbst zur Widerlegung anstellt, sind nicht beweisend, weil er seine Tiere mit so hohen Dosen Phosphor subkutan vergiftete, daß sie in fast agonalem Zustand untersucht wurden und eine Herab-

setzung der N-Ausscheidung begreiflich ist. Bauer gibt dann in der Erwiderung gegen Falck (1878) die Zunahme des Eiweißzerfalls im Hunger zu, zeigt aber durch neue Versuche, daß die N-Steigerung während der Vergiftung weit stärker ist, als sie Falck im Hunger allein beobachtet hatte. Bauer fand eine Steigerung beim Phosphortier von 100 : 180,8, Falck dagegen als höchste Steigerung im Hunger 100 : 138,6. Auch ein französischer Autor Cazeneuve bestätigte (1879) durch neue Untersuchungen die Zunahme der N-Ausscheidung im Harn bei Phosphorvergiftung.

Schon im Jahre 1869 hatten Schultzen und Rieß Untersuchungen angestellt über den Charakter der Verbrennungsprodukte des Eiweißstoffwechsels bei der Phosphorvergiftung. Sie fanden bei letal verlaufenden Vergiftungsfällen am Menschen eine starke Herabsetzung der Harnstoffausscheidung, eine Vermehrung der Extraktivstoffe, das Auftreten von peptonähnlichen Stoffen und reichlicher Mengen Milchsäure. In dem Vorkommen dieser Stoffe sehen diese Autoren einen vermehrten Eiweißzerfall mit gleichzeitiger Hemmung der Oxydationsvorgänge. Bei leichteren Vergiftungsfällen fanden sie die Harnstoffausscheidung in normalen Grenzen oder nur mäßig gesteigert.

Fraenkel (1880) untersuchte phosphorvergiftete Hühner und beobachtete auch hier eine starke Steigerung der N-Ausscheidung neben beträchtlichen Mengen von Tyrosin.

Von großem Interesse für das Vergiftungsbild, das der Phosphor hervorruft, erscheint uns eine Arbeit von Thibaut (1880), der die Harnstoffmenge im Harn und den verschiedenen Organen des Körpers vergleichend untersuchte. Nach seinen Befunden zeigt sich eine starke Verminderung des Harnstoffs im Harn und eine Vermehrung in den Geweben des Körpers. Daraus schließt er, daß die urämischen Erscheinungen als eine der Hauptstörungen bei der Phosphorvergiftung gelten müssen.

Bei dem größten Teil der früheren Untersuchungen ist der Harnstoff nach dem Verfahren von Liebig titriert worden, einer Methodik, die den heutigen Ansprüchen nicht mehr genügt. In der späteren Zeit sind aber noch reichlich neue und zuverlässige

Untersuchungen ausgeführt worden, die neben dem Harnstoff auch die anderen Harnbestandteile analysierten. So fanden Stark (1885), Kast (1888), Münzer (1892) und Laub (1898), Mandel und Lusk (1906) und Lusk (1907) teils in klinischen Untersuchungen, teils in Tierversuchen fast durchweg eine Vermehrung der N-Ausscheidung. Die Harnstoffmenge bewegte sich bei den meisten Untersuchungen in ziemlich normalen Grenzen, nur ist in manchen Fällen die NH_3-Ausscheidung auf Kosten der Harnstoffwerte bedeutend vermehrt. Der Reststickstoff zeigt in Münzers Fällen von vergifteten Menschen Werte von ca. 8%, das beweist, daß abnorme Harnbestandteile, wenn sie überhaupt vorkommen, doch sehr zurücktreten gegen die normalen Harnkomponenten. Badt (1891) fand allerdings in zwei Fällen eine stärkere Abnahme der Harnstoffmenge bei gleichzeitig hohen Werten für den Reststickstoff.

Das Auftreten von Aminosäuren, im besonderen von Tyrosin und Leucin im Harn, war wiederholt beobachtet worden, so von Fraenkel (1880), von Blendermann (1882) und von Badt (1891). Aber die meisten Autoren haben diese Befunde nicht bestätigen können, während man diese Substanzen im Blut und in der Leber öfters nachweisen konnte [Schultzen und Rieß (1869), Bauer (1871)]. Münzer (1892) ist der Ansicht, daß Tyrosin nur auftritt, wenn die Vergiftung ihren Ausgang nimmt in akute gelbe Leberatrophie, bei der das Erscheinen von Aminosäuren im Harn die Regel ist. Pfaundler (1900) fand bei Phosphorvergiftung die Aminosäuren nur wenig über die Norm vermehrt.

Von großem Interesse für das Verständnis der Steigerung des Eiweißzerfalls in der Phosphorvergiftung sind die Untersuchungen von Ray, Mac Dermott und Lusk (1900), die ergaben, daß beim phloridzinierten Tier durch die Vergiftung mit Phosphor keine weitere Zunahme des bereits gesteigerten Eiweißstoffwechsels bewirkt werden kann.

Eine der letzten größeren experimentellen Untersuchungen über den Eiweißzerfall bei Phosphorvergiftung stammt von Welsch, der sie gleichzeitig mit seinen Versuchen über den Gasstoffwechsel

veröffentlichte. Er findet in allen seinen Untersuchungen eine beträchtliche Steigerung der N-Ausscheidung unter dem Einfluß der Vergiftung und sieht darin den Ausdruck einer vermehrten fermentativen Eiweißzerstörung. Es gelang ihm nämlich, durch eine komplizierte Methodik eine wesentliche Vermehrung von Verdauungsfermenten in dem Lebervenenblut nachzuweisen. Daraus schließt er, daß die Phosphorleber die Fähigkeit verloren hat, die vom Darm zugeführten Fermente zu binden und zu paralysieren, sie gelangen so, ohne inaktiviert zu sein, in den allgemeinen Kreislauf und veranlassen eine starke Vermehrung des Eiweißzerfalls. Dieser Gedanke hat etwas überaus Bestechendes, entbehrt aber bis jetzt noch einer exakten Nachprüfung. Jedenfalls zeigt er der weiteren Forschung einen neuen Weg, um dem Verständnis für das Wesen der Phosphorvergiftung näherzukommen.

Noch viel zahlreicher als die Arbeiten über den Eiweißstoffwechsel sind die Untersuchungen über die Entstehung und Bedeutung des Fettes bei der Phosphorvergiftung. Es ist dies begreiflich, weil das konstante Auftreten von Organverfettung auf eine Störung des Fettstoffwechsels hinwies und zugleich versprach, über grundlegende physiologische und pathologische Fragen Aufschluß zu geben.

Schon Munk und Leyden (1865) hatten in ihrer großen experimentellen Arbeit über die wirksame Form des Phosphors darauf hingewiesen, daß die Verfettung vielleicht durch O_2-Mangel, infolge starker Zerstörung der roten Blutkörperchen, zurückzuführen sei, weil Munk bei Zuständen verminderter O_2-Zufuhr ähnliche fettige Entartungen beobachtet hatte. Der erste, der diesen Gedanken experimentell zu stützen suchte, war Bauer (1871). Er fand in seinen bereits erwähnten Untersuchungen in der Tat neben einer starken Vermehrung des Eiweißzerfalls auch eine erhebliche Einschränkung der Oxydationsvorgänge und benutzte diese Befunde zur Aufstellung einer Theorie über die Entstehung der Verfettung. Nach Voit galt es als sehr wahrscheinlich, daß Fett aus Eiweiß entstehen kann. Deshalb ist es für Bauer ganz außer Zweifel, daß auch bei der Phosphorvergiftung das Fett aus Eiweiß abgespalten ist, um so mehr als sich

sein Versuchstier am 19. Hungertage befindet, wo die Fettvorräte des Körpers aufgezehrt zu sein pflegen. B a u e r denkt sich also für die Phosphorvergiftung die Entstehung der Verfettung so, daß durch den starken Eiweißzerfall eine größere Menge Fett entsteht, das infolge des O_2-Mangels nicht zur Oxydation gelangt und sich in den Organen aufstapelt.

Obwohl F a l c k (1877) seine Schlußfolgerungen sehr in Zweifel zog, weil er auch nach weit längerer Inanition beim Hunde noch ansehnliche Fettmengen fand, und obwohl S a i k o w s k y (1865) eine Gewichtszunahme der Leber nach Phosphorvergiftung beobachtet hatte, gewann die Ansicht B a u e r s lange fast allgemeine Anerkennung.

Erst L e b e d e f f (1883) trat energisch dagegen auf und bestritt, daß überhaupt eine Neubildung von Fett unter dem Einfluß des Phosphors stattfinde. Er erwähnt einen Fall aus der K u ß m a u l schen Klinik, wo bei einem abgemagerten Patienten nach Phosphorvergiftung keine Fettleber beobachtet wurde. Auch L e i s e r i n g (1864) hatte bereits durch Versuche an fetten und mageren Hühnern beobachtet, daß zwar bei den ersteren Fettleber auftrat, bei den letzteren aber alle Anzeichen einer Verfettung ausblieben.

L e b e d e f f führte daraufhin genial ausgedachte Versuche aus, indem er die Phosphortiere mit körperfremdem Fett fütterte und nach der Vergiftung einen großen Teil dieses Fettes in der Leber nachwies. Seine Idee nahm später R o s e n f e l d (1903) auf, er suchte den Beweis L e b e d e f f s noch einwandfreier zu gestalten, indem er die Versuchstiere vorher durch Hunger von ihrem eigenen Fettvorrat befreite und sie dann mit Hammelfett auffütterte. In der nach der Vergiftung aufgetretenen Fettleber konnte auch er die Natur des Hammelfettes wieder nachweisen, während bei den Kontrolltieren alle Zeichen einer Verfettung fehlten. Von Wichtigkeit für den Gedanken L e b e d e f f s sind auch die Untersuchungen D a d d i s (1898), dem es gelang, während der Vergiftung auch im Blute eine Vermehrung des Fettgehaltes nachzuweisen.

Die vorerwähnten Untersuchungen sprechen also mit großer Sicherheit für die Tatsache, daß dem Transport von Fett aus anderen Körperregionen bei den Verfettungen der Phosphorvergiftung eine große, wenn nicht vorwiegende Rolle zukommt.

Gegenüber der Ansicht Lebedeffs betonen Leo (1885) und Bergeat (1887), in neuen Versuchen nachgewiesen zu haben, daß neben dem Fetttransport doch eine geringe Neubildung von Fett stattfinden müsse. Auch Polimanti (1898) findet das Fett nach der Vergiftung vermehrt bei Fröschen, denen er vorher den Fettkörper exstirpiert hatte. Seine Schlüsse werden aber von Pflüger (1898) widerlegt, weil Polimanti die Entstehung von Fett aus Glykogen nicht ausschließen kann.

Was den Verbrauch des Fettes während der Vergiftung betrifft, so weisen die Untersuchungen von Schmitt (1885) an Tauben und die von Kraus und Sommer (1902) an Mäusen nach reichlicher Speckfütterung mit großer Wahrscheinlichkeit darauf hin, daß die Zersetzung des Fettes während der Vergiftung vermehrt ist. Auch Taylor (1899) fand durch exakte vergleichende Untersuchungen an Fröschen einen erheblichen Mehrverbrauch von Fett unter dem Einfluß des Phosphors. Athanasiu (1899) hingegen glaubt durch seine Untersuchungen an Fröschen bewiesen zu haben, daß sich die absolute Menge des Fettes während der Vergiftung nicht ändert.

So different auch die Ergebnisse der einzelnen Untersucher sind, so steht doch fest, daß die Fettwanderung bei der Entstehung von Verfettungen in der Phosphorvergiftung von großer Bedeutung ist, und daß die Neubildung von Fett aus Eiweiß sehr unwahrscheinlich ist. Neuere Untersucher wie Kraus (1903) nehmen vielmehr an, daß neben einer vorwiegenden Fettinfiltration durch Fettwanderung noch eine geringe Neubildung von Fett aus den unsichtbaren Lipoidsubstanzen der Zelle, wie Lezithin und Protagon, stattfindet unter Abscheidung zugehöriger Spaltungsprodukte, wie z. B. Cholin. Dieser Prozeß soll seinen Ausdruck finden in der feinkörnigen Verteilung von Fetttröpfchen über das ganze Protoplasma der Zelle.

Es erübrigt sich noch, mit kurzen Worten auf die zahlreichen Untersuchungen über den Kohlehydratstoffwechsel einzugehen, für den die wissenschaftliche Forschung wegen seiner Bedeutung für die Experimentalphysiologie stets großes Interesse gezeigt hat. Schon Saikowsky (1865) und Rosenbaum (1879) hatten bereits den auffälligen Schwund des Glykogens bei Phosphorvergiftung beobachtet. Wenn sich auch bei ihren Versuchen der Einfluß der Inanition nicht ausschließen ließ, so beweisen doch spätere vergleichende Nachuntersuchungen mit Sicherheit die rasche Zerstörung des Glykogens durch die Vergiftung, cf. Kaufholz (1898), Athanasiu (1899), Mohr (1905). Auch Welsch (1905) gelang es nicht bei Milchfütterung, Rosenfeld (1903) sogar bei künstlicher Traubenzuckerfütterung, Glykogen in der Leber von Phosphortieren nachzuweisen. Rosenfeld kommt deshalb zu der Ansicht, daß die Phosphorleber die Fähigkeit, Glykogen zu bilden, verloren hat.

Diese Annahme wird aber durch neuere Untersuchungen von Neubauer (1909) in Frage gestellt, der den Glykogengehalt der Leber bei künstlicher Fütterung mit verschiedenen Zuckerarten bestimmte. Bei Zufuhr von Traubenzucker gelang es ihm zwar nie, nennenswerte Mengen von Glykogen in der Leber nachzuweisen. Dagegen zeigte sich eine recht ansehnliche Glykogenanhäufung bei Fütterung mit Rohrzucker oder Lävulose. Daraus schließt N., daß es sich bei der Phosphorvergiftung nicht um einen totalen Verlust der Glykogenbildung handeln kann, sondern vielmehr um eine Störung der Glykogenfixation. Auffällig ist, daß diese Fähigkeit der Glykogenbildung aus Lävulose auch nur passager ist, so daß sich die Phosphorleber der Diabetesleber analog zu verhalten scheint.

Von Interesse sind auch die Untersuchungen beider Autoren über die Beziehungen des Glykogens zum Auftreten der Verfettung. Rosenfeld hatte zuerst versucht, den Antagonismus des Glykogenvorrats zur Leberverfettung zu studieren. Es gelang ihm bei allen anderen Verfettung erzeugenden Vergiftungen, durch Zufuhr von Traubenzucker das Auftreten der fettigen Degeneration zu verhindern, nicht aber bei der Phosphorvergiftung. Er führt

dieses Verhalten auf den gänzlichen Verlust der Glykogenbildung in der Phosphorleber zurück. Auf Grund seiner Beobachtung, daß es unter bestimmten Bedingungen doch gelingt, einen Glykogenansatz in der Leber zu erreichen, prüfte Neubauer die Versuche Rosenfelds nach. Seine Untersuchungen zeigten deutlich die Wechselbeziehungen zwischen dem Vorhandensein von Glykogen und dem Auftreten von Verfettungen. In den sonst stets verfetteten Organen fehlten bei reichlichem Glykogenvorrat makroskopisch alle Zeichen der fettigen Degeneration und auch die quantitative Fettbestimmung ließ, wenn auch nicht immer mit derselben Deutlichkeit, den Gegensatz von Glykogenvorrat und Organverfettung erkennen.

Trotz des raschen und hochgradigen Glykogenschwundes ist es aber noch nie gelungen, wenigstens bei Tieren, Zucker im Urin nachzuweisen. Im Gegenteil sah man Tiere, die künstlich diabetisch gemacht waren, ihren Zucker nahezu verlieren (Quinquaud 1882). Auch Welsch fand trotz reichlicher Traubenzuckerinjektionen niemals auch nur Spuren von Zucker im Harn. Die Fälle, wo zuverlässig Glykosurie beobachtet wurde, beziehen sich auf klinische Untersuchungen an vergifteten Menschen Bollinger (1860), Frerichs (1884), Laub (1898).

Auch das Verhalten des Blutzuckers während der Vergiftung ist von einigen Autoren untersucht worden. Die Werte von Kaufholz (1898) lassen ziemlich große Schwankungen erkennen, aber neuere Untersuchungen von Neubauer (1909) beweisen, daß sich der Blutzucker bei der Phosphorvergiftung in normalen Grenzen bewegt. Nach Loewi (1907) lassen sich diese Tatsachen nur zusammenfassen in dem Sinne eines Mehrverbrauches von Kohlehydraten unter dem Einfluß der Vergiftung, den ja auch Athanasiu (1899), wie schon erwähnt, glaubt ableiten zu dürfen aus der Tendenz des Ansteigens seiner respiratorischen Quotienten. Frank und Isaac (1911) studierten in zahlreichen Versuchen das Verhalten des Blutzuckers bei Phosphortieren, speziell bei künstlicher Zuckerfütterung. Sie fanden, daß wenigstens im Anfang der Vergiftung normale Blutzuckerwerte bestehen, und daß eine künstliche Hyperglykämie, analog dem Normaltier, rasch

zur Norm zurückkehrt. Erst am Ende der Vergiftung zeigte sich mit der Zunahme der Vergiftungserscheinungen ein rascher Sturz der Blutzuckerwerte. Das konstante Fehlen von Hyperglykämie widerspricht der Annahme einer Störung der Glykogenfixation Neubauers, sie sehen vielmehr darin den Ausdruck einer Erhöhung des Leberstoffwechsels.

Diese rasche Steigerung des Glykogenstoffwechsels ohne Hyperglykämie denken sich Frank und Isaac entstanden durch eine rasche Umwandlung in Milchsäure, die man bei Phosphorvergiftung wiederholt vermehrt gefunden hat, eine Ansicht, die bereits von Loewi und Neubauer geäußert worden war. Emden (1906) hatte die normale Entstehung von Milchsäure im intermediären Stoffwechsel der Leber nachgewiesen und diesen normalen Vorgang stellen sich Frank und Isaac bei der Phosphorvergiftung als gesteigert vor. Neubauer (1909) zeigte, daß Laktate, subkutan injiziert, beim Phosphortier fast in demselben Verhältnis wie beim Normaltier teilweise verbrannt, teilweise ausgeschieden werden. Mandel und Luck (1906) fanden die eigentümliche Tatsache, daß Milchsäure bei Phosphorvergiftung schwindet, wenn man den Tieren nachträglich Phloridzin injiziert und sehen darin einen Wahrscheinlichkeitsbeweis für die Zuckersynthese aus Milchsäure. Frank und Isaac deuten diesen Vorgang mit der Erhöhung der Synthetisierungsfähigkeit für Zucker in den Nieren bei Phloridzindiabetes.

Bei der phosphorkranken Leber glauben sie dieselben Bedingungen zu haben wie bei der Leberexstirpation, nach der man reichliches Auftreten von Milchsäure beobachtet, und die Störung im Kohlehydratstoffwechsel bei der Phosphorvergiftung erklären sie durch die Unfähigkeit der Leber, die Milchsäure in Zucker zu regenerieren. Es liegt also keine Notwendigkeit vor, das Auftreten von Milchsäure mit einer Herabsetzung der Oxydationsprozesse in Beziehung zu bringen, wie es Schultzen und Rieß (1869) und Meyer (1880) tun. Diesen Ausfall von energetisch wichtigen Komplexen, wobei die Abspaltung von Milchsäure aus Eiweiß mit in Betracht kommt, könnten ursächlich in Frage kommen für die Steigerung des Eiweißstoffwechsels, und sie sehen das Wesen

der Phosphorvergiftung in einer elektiven Schädigung des Kohlehydratstoffwechsels, eine Ansicht, die in ähnlicher Weise bereits von Lusk (1907) geäußert worden war.

Es scheint uns noch von großem, allgemeinem Interesse für unsere späteren Untersuchungen zu sein, der Arbeit von Meyer (1881) zu gedenken, der in exakten Versuchen die Wirkung des Phosphors auf das Herz und den Einfluß der Vergiftung auf den Gasgehalt des Blutes untersuchte. Er kommt zu dem Ergebnis, daß der Phosphor das Herz in typischer Weise langsam fortschreitend lähmt, und daß der Blutdruck konstant sinkt bis zur Abszisse beim Herzstillstand. Zur Untersuchung der Blutgase veranlaßte ihn die Annahme Bauers, daß die Oxydationsprozesse durch den Phosphor eine Hemmung erfahren. Er konnte aber diese Ansicht nicht in dem Maße bestätigen, als man hätte erwarten sollen. Für den Sauerstoff des Blutes fand er fast stets die gleichen Werte beim vergifteten wie beim unvergifteten Tier, während die CO_2 in der Vergiftung eine erhebliche Herabsetzung zeigte. Darin sieht er den Ausdruck einer vermehrten Säuerung des Blutes, die durch eine vermehrte Bildung von Milchsäure hervorgerufen sein könnte. Die Milchsäure war, wie bereits erwähnt, von Schultzen und Rieß bei der Vergiftung vermehrt nachgewiesen worden und auch Meyer glaubt, daß ihr Auftreten stets für eine Herabsetzung der Oxydationsvorgänge spricht. So dürfte also auch nach Meyer der geringe CO_2-Gehalt des Blutes indirekt für eine Hemmung der Oxydation sprechen.

Durch künstliche Beschränkung der O_2-Zufuhr durch Aderlaß gelang es ihm auch nicht, eine Herabsetzung der CO_2-Werte im Blute zu erzeugen, die auf eine gleichzeitige Einschränkung der Stoffwechselvorgänge schließen ließe. Er kommt deshalb zu dem Schluß, daß die Behinderung der Oxydation bei der Phosphorvergiftung doch nur eine ganz untergeordnete Rolle spielen kann, und daß die Schädigung der zelligen Elemente für das Wesen des Stoffwechsels sicher von entscheidenderem Einfluß ist.

Methodik.

Der eigentlichen Darstellung unserer Stoffwechseluntersuchungen schicken wir zur besseren Orientierung eine genaue Beschreibung der benutzten Methodik und des Versuchsplans voraus.

Zu unseren Untersuchungen dienten uns ausschließlich Kaninchen, weil sie uns am geeignetsten schienen zur Vermeidung der unangenehmen Reaktionserscheinungen, insbesondere des Erbrechens, die die Phosphorvergiftung bei anderen Tieren erzeugt. Um die Möglichkeit einer sicheren Vergleichung für die einzelnen Versuche zu schaffen, wurden die Tiere mit wenigen Ausnahmen alle in Inanition untersucht, in Anerkennung der großen Schwierigkeiten, Phosphortiere durch gleichmäßige Ernährung in einem Stoffwechselgleichgewicht zu erhalten.

Bei der Vergleichung unserer Stoffwechselwerte erschien es uns von ganz besonderer Wichtigkeit, uns nicht auf die Untersuchungen anderer Autoren über den Hungerstoffwechsel zu berufen, ohne im entferntesten an ihrer Richtigkeit zu zweifeln, sondern uns nach Möglichkeit unter denselben Bedingungen und mit denselben Apparaten eigene Versuchsreihen über den Ablauf des Hungerstoffwechsels zu schaffen.

Was den Modus der Vergiftung anlangt, so entschieden wir uns für die Vergiftung per os, weil Herr Professor Gürber nach subkutaner Injektion von Phosphoröl so hochgradige Nekrosen beobachtet hatte, daß wir eine starke Alteration der Stoffwechselvorgänge befürchten mußten. Die Tiere wurden deshalb durchweg per Schlundsonde vergiftet, mit einer Menge von 7 bis 7,5 mg P pro kg Körpergewicht in 1% Phosphoröl, das mit wenig Na_2CO_3 neutralisiert und emulgiert wurde. Zur Vermeidung von Diarrhöen, die die Resorption des Phosphors illusorisch gemacht hätten, gaben wir ca. 30 bis 50 Tropfen Tinct. Opii oder Uzarae zu, die ihren Zweck in hervorragender Weise erfüllte.

Die Tiere bekamen zwischen den einzelnen Versuchen regelmäßig Wasser gereicht. Diese Tatsache beeinflußte zwar die Konstanz der Gewichte und somit auch die relativen Gaswerte ein wenig, aber doch nur verschwindend minimal, anderseits erschien

sie uns zur Erreichung einer geregelten und reichlichen N-Ausscheidung doch sehr zweckmäßig. Eine mögliche Beeinflussung der relativen Gaswerte fällt aber für unsere Vergleichung um so weniger ins Gewicht, als Hunger- und Phosphortiere in gleicher Weise Wasser gereicht bekamen.

Was die N-Bestimmung betrifft, so wurde der Harn alle 24 Stunden mit großer Vorsicht in den gesäuberten Käfig durch Druck auf die Blase entleert und mit einer ausreichenden Menge von Leitungswasser nachgespült. Die erhaltene Menge wurde gut durchgeschüttelt und unfiltriert gemessen. Ein Verlust von spontan gelassenem Harn war ausgeschlossen, weil sich das Tier zwischen den Versuchen dauernd im Käfig befand und der Harn in einem Gefäße aufgefangen wurde. Von dem erhaltenen Volum wurde ein aliquoter Teil, meist 5 ccm, auf seinen Gesamtstickstoff und auf den Gehalt an Harnstoff untersucht. Der Gesamtstickstoff wurde nach der von Argutinsky verbesserten Kjeldahlschen Methode bestimmt, mittels einer besonderen, sehr bewährten Einrichtung, die speziell diesem Zwecke dient. Der Bestimmung des Harnstoffs bzw. des Harnstoffquotienten, d. h. des Verhältnisses von Harnstoff-N ($\dot{U}$) zum Gesamtstickstoff (N) in Prozent, diente das Extraktionsverfahren von Moerner-Sjöqvist nach den Angaben von Huppert (Analyse des Harns).

Zur Untersuchung des respiratorischen Stoffwechsels benutzten wir den Stoffwechselapparat von Haldane in der von Professor Gürber modifizierten Form. Das System hat trotz seiner großen Vorzüge und Einfachheit noch relativ wenig zu wissenschaftlichen Untersuchungen gedient und ist zuletzt von Schroeder (1893) einer ausführlichen Beschreibung gewürdigt worden. Da aber der Apparat in der vollendeten Form, in der er sich jetzt befindet, noch nicht benutzt worden ist, so will ich nicht verfehlen, ihn an der Hand einer Abbildung noch einmal ausführlich zu beschreiben.

Der Stoffwechselapparat[1]) von Haldane-Gürber besteht in der Hauptsache aus einem Doppelsystem von drei U-Röhren,

1) Der Stoffwechselapparat mit Wage ist zu beziehen durch Fa. Otto E. Kobe, Marburg a. L.

zwischen denen ein luftdicht schließender Blechkasten eingeschaltet ist, der zur Aufnahme des Versuchstieres dient. Die erste U-Röhre wird mit in der Weißglut entchlorten Bimssteinstückchen, die mit konzentrierter Schwefelsäure getränkt sind, gefüllt und dient zur Absorption des Wassers. An dem unteren Ende dieser Röhre befindet sich ein kugeliger Ansatz zur Aufnahme der abfließenden Schwefelsäure. Die zweite Röhre enthält mittelfein gekörnten, schwach feuchten Natronkalk, der durch die Beimischung von eisenhaltigem Kalk ganz schwach braun gefärbt ist, und dient zur

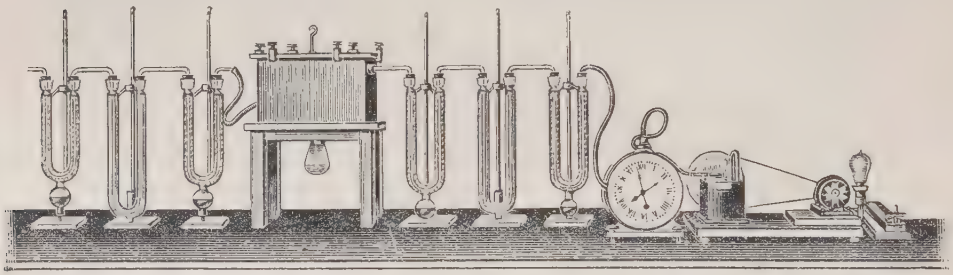

Fig. 1.

Absorption der Kohlensäure. Die geringe Eisenbeimischung, die mit der CO_2 weißes Eisenkarbonat bildet, ermöglicht es, die Absorptionsgrenze genau zu erkennen. Da der Natronkalk bei der Vereinigung mit der CO_2 leicht Wasser abgibt, nach der Formel $2\,NaOH + CO_2 = Na_2CO_3 + H_2O$, so ist als dritte Röhre eine neue Schwefelsäureröhre eingeschaltet, die also stets mit Röhre 2 zusammen gewogen werden muß. Die einzelnen Röhren und der Kasten sind untereinander mit ungebrauchten Kautschukschläuchen verbunden und stehen mit einer elektrisch betriebenen Pumpe in Verbindung, die es unter Kontrolle einer geaichten Gasuhr ermöglicht, genügende Mengen Luft durch den Apparat zu saugen, in der Regel 4 bis 5 l pro Minute. Das erste U-Röhrensystem dient zur Befreiung der angesaugten atmosphärischen Luft von H_2O und CO_2, das zweite Röhrensystem zur Bestimmung der Ausscheidung des Tieres an Wasserdampf und CO_2. Die Natronkalkröhre absorbiert mit Sicherheit 25 g CO_2, die Schwefelsäureröhre weit größere Mengen Wasser. Die Absorption ist aber trotzdem gut zu überwachen. Es muß besonders darauf geachtet werden, daß der zweite

Schenkel der U-Röhren stets als unverbrauchte Reserveröhre bestehen bleibt, was sich leicht am Fortschreiten der Entfärbung beim Natronkalk und der Wasserkondensation beim Bimsstein erkennen läßt. Bei dieser Vorsicht läßt sich stets eine vollständige Absorption der Stoffwechselprodukte garantieren. Die Respirationskammer, in der sich das Tier befindet, hat seine Eingangsöffnung vorne unten, seine Ausgangsöffnung hinten oben, so daß für eine gute Ventilation des Kastens gesorgt ist. Das Tier sitzt auf einem Drahtnetz über dem abgeschrägten Boden, der in ein gut gedichtetes Glasgefäß zur Aufnahme des Harns ausläuft. Oben wird der Kasten durch eine aufgeschliffene Glasplatte mittels Vaseline und Schrauben luftdicht abgeschlossen. An einer bequemen Hängevorrichtung wird dann Tier und Kasten auf die Wage gebracht, nachdem durch ca. 10 Minuten dauerndes Ansaugen für die Entfernung von CO_2 und Wasserdampf gesorgt ist und sich die Respirationskammer an die Eigenwärme des Tiers angepaßt hat.

Zur Bestimmung der Gaswerte wird nun der Gewichtsverlust von Tier + Kasten, die Gewichtszunahme von Röhre I für Wasser und die Zunahme von Röhre II + III für die ausgeschiedene CO_2 bestimmt. Die Menge des aufgenommenen O_2 wird indirekt ermittelt und berechnet sich leicht aus der Formel:

$$O_2 = \text{Summe der Ausgaben} - \text{Gewichtsverlust.}$$

Die Genauigkeit und die Brauchbarkeit des Apparates steigt und fällt natürlich mit der Genauigkeit der Wägung. Gase lassen sich natürlich genauer maßanalytisch als gewichtsanalytisch bestimmen, denn 1 cg O_2 entspricht schon einem Volumen von ca. 7 ccm. In der Tat hatte der erste von Professor G ü r b e r im physiologischen Institut zu Würzburg benutzte Apparat unter diesem Nachteil zu leiden, weil seine damalige Wage nur erlaubte, auf höchstens 5 cg genau zu wiegen. Aber da wir heute in der Lage sind, mit einer Wage zu arbeiten, die bei 10 kg Maximalbelastung und einer Empfindlichkeit von $^1/_{1\,000\,000}$ noch 1 cg bequem und sicher abzulesen gestattet, so ist die Gefahr der Ungenauigkeit wesentlich reduziert. Professor G ü r b e r gibt in seiner Entgegnung auf B a u e r s Einwände gegen seine Untersuchungen über den Einfluß großer Blutverluste auf den Stoffwechsel (1902) die Fehler-

grenzen seines damaligen Apparates wie folgt an: Für die Bestimmung von $H_2O = 0{,}5\%$, $CO_2 = 1\%$, Gewichtsverlust 2%, mithin des $O_2 = 3{,}5\%$. Er führt dabei die Fehlerquellen fast lediglich auf die Unzulänglichkeit seiner Wage zurück. Da uns aber die jetzige Einrichtung eine fünffach genauere Wägung gestattet, so dürften auch die jetzigen Fehlergrenzen wesentlich geringer sein.

Einen besonderen Vorzug bietet der Apparat dadurch, daß er im Gegensatz zum Voitschen Apparat gestattet, das Tier in der Respirationskammer zu wiegen, wodurch eine große Fehlerquelle vermieden wird, die durch den Verlust des Kondenswassers in der Respirationskammer entstehen kann. Das Wasser, das sich eventuell bei hohem Stoffumsatz an den Wänden des Kastens kondensiert, hat so auf die Bestimmung der Gaswerte keinen Einfluß, weil es, als vom Tier nicht abgegeben, einfach nicht in Rechnung kommt. Dasselbe gilt in der Umkehrung von der Feuchtigkeit, die sich vor dem Versuch in der Luft des Kastens befindet oder von der Wasserverdunstung des eventuell gelassenen Harns herrührt. So verliert zwar der Wasserwert die Bedeutung der vollen Identität mit dem Respirationswasser, aber das ist für die genaue Bestimmung des O_2 ohne Belang.

Bei der Benutzung des Apparates sind für eine möglichst große Genauigkeit der Bestimmung zwei Fehlerquellen zu bedenken und nach Möglichkeit zu vermeiden. Die eine besteht darin, daß die CO_2, die das Tier während des Wiegens bildet und im Kasten bleibt, mit in Rechnung kommt, obwohl sie nicht zum Versuche gehört. Wenn wir z. B. annehmen, daß das Wiegen zwei Minuten in Anspruch nimmt, so würden bei einer durchschnittlichen Ausscheidung von 3 cg pro Minute 6 cg CO_2 sich im Kasten befinden, und jede weitere Verlängerung der Wiegezeit würde die Zahl vermehren. Deshalb halten wir es für sehr zweckmäßig, bei jeder größeren Verzögerung des Wiegens die Respirationskammer aufs neue für einige Minuten zu ventilieren und danach das Wiegen schnell zu Ende zu führen. Durch dieses Verfahren läßt sich die Fehlerquelle wesentlich herabmindern. Die Möglichkeit dieser Fehlerquelle läßt sich auch dadurch ausschalten, daß man die Zeit des Wiegens in die Dauer des Versuches einrechnet, um so mehr, als die Änderung des

Gasvolumens auf der Wage, wie wir sie später sehen werden, verschwindend gering ist. Zu bedenken ist auch, daß dieser Fehler mit zunehmender Dauer des Respirationsversuches geringer wird. Eine andere, aber weit geringere Fehlerquelle bezieht sich auf die Bestimmung des Gewichtsverlustes und kann dadurch entstehen, daß bei der Feststellung des Endgewichtes das Wiegen zu sehr in die Länge gezogen wird. Es ließ sich erwarten, daß der Kasten mit fortschreitendem Wiegen durch eine automatische Ventilation auch weiter an Gewicht verlor, in Wirklichkeit zeigte es sich aber bei einer Prüfung der Frage, daß der Kasten auf der Wage pro Minute durchschnittlich ca. 0,5 cg zunahm. Es erfolgt demnach eine automatische Ventilation, die aber so gering ist, daß sie das Gewicht des Kastens auf der Wage nicht wesentlich verändert. Sie erklärt sich sehr wahrscheinlich dadurch, daß sich der Wasserdampf teilweise an den Wänden des Kastens kondensiert und so durch eine Verminderung der Gasspannung den Eintritt von neuer Luft gestattet. Die Fehlergrenze, die durch diese Zunahme des Kastens bedingt wird, ist außerordentlich gering und würde für eine Wiegezeit von zwei Minuten ca. 0,2% betragen, so daß sie vernachlässigt werden könnte. Aber trotzdem muß man bedacht sein, auch diese Fehlerquelle durch eine möglichste Beschleunigung des Wiegens zu verringern.

Durch die Beobachtung dieser Vorsichtsmaßregeln lassen sich die angegebenen Fehlergrenzen, die durch die Genauigkeit der Wage schon wesentlich reduziert sind, noch viel stärker einengen. Es läßt sich deshalb nicht leugnen, daß der Stoffwechselapparat von Haldane-Gürber ein System repräsentiert, das sich in der Genauigkeit der Bestimmung jedem anderen bestehenden System würdig an die Seite stellen kann, das in der Vermeidung von Fehlerquellen und vor allem in der Einfachheit und Sicherheit der Handhabung alle anderen Apparate übertrifft.

Versuchsplan.

Die Untersuchungen, die im folgenden in der Form von Versuchsprotokollen beschrieben werden sollen, umfassen

I. Fünf Hungerversuchsreihen mit gleichzeitiger Bestimmung der N-Ausscheidung und des Harnstoffquotienten.

II. Zwölf Vergiftungsversuchsreihen; von ihnen
a) drei im Hunger ohne N-Bestimmung,
b) fünf im Hunger mit N-Bestimmung,
c) zwei bei normaler Fütterung } ohne N-
d) zwei bei künstlicher Fütterung } Bestimmung.

Von ihnen dienten mehrere Versuche auch noch dem Studium anderer Fragen, so der Prüfung der Permeabilität der Gefäße V.V. 4, und Untersuchungen über die Bedeutung und den Verbrauch von Fett und Glykogen bei der Phosphorvergiftung.

III. Ein Spezialversuch über den Einfluß des Thyreoidins auf den Stoffwechsel bei Phosphorvergiftung.

Bevor ich zur Darstellung der Versuche übergehe, muß ich noch eine Erklärung der Abkürzungen vorausschicken. Die Versuchsdauer beträgt in allen Fällen zwei Stunden.

CO_2 = ausgeschiedene Kohlensäure,
H_2O = abgegebener Wasserdampf,
G. V. = Gewichtsverlust von Tier und Kasten,
O_2 = die aus den vorhergehenden Werten berechnete Sauerstoffaufnahme,
R. Q. = Respiratorischer Quotient,
N = Gesamtstickstoff in 24 Stunden,
U. Q. = Harnstoffquotient,
H.V. = Hungerversuch,
V.V. = Vergiftungsversuch.

Um eine leichte Übersicht über die einzelnen Stoffwechselwerte zu ermöglichen, sind sowohl die absoluten als auch die relativen Zahlen der einzelnen Versuche in Tabellen zusammengestellt.

Zur Orientierung mögen folgende Angaben dienen:

Alle Gaswerte beziehen sich auf zwei Stunden Versuchsdauer. Die relativen Gaswerte sind auf 1 kg Körpergewicht reduziert. Weil sie für die Vergleichung die größte Bedeutung haben, sind sie mit den zugehörigen respiratorischen Quotienten durch Einfassung kenntlich gemacht. Die Versuche, bei denen wir Störungen durch Unruhe oder abnorme Muskelanstrengungen des Tieres sicher beobachtet haben, sind durch * am O_2Wert gekennzeichnet.

Die Zahlen für die N-Ausscheidung beziehen sich auf 24 Stunden und 1 kg Körpergewicht. Für die Ausrechnung der relativen N-Ausscheidung benutzten wir das mittlere Körpergewicht eines Tages, berechnet aus der Summe der Gewichte eines Tages und dem ersten Gewicht des nächsten Tages, wegen der Differenzen, die durch das Abpressen des Harns entstehen konnten.

II.

Eigene Versuche.

A. Hungerversuche.

Obwohl ein kleiner Teil der Vergiftungsversuche den Untersuchungen über den normalen Hungerstoffwechsel zeitlich vorausgehen, so halten wir es doch für zweckmäßig, auf die zeitliche Reihenfolge zu verzichten und die Beschreibung der Hungerversuche, die allen anderen als Vergleichsbasis dienen, vorauszuschicken.

Die Hungerversuche dauerten fast durchweg sieben Tage, nur im letzten Versuch waren wir wegen bedrohlicher Symptome gezwungen, die Inanition schon am Ende des vierten Tages zu unterbrechen. Um eine große Vergleichsmöglichkeit zu bekommen, wurden sowohl sehr fettreiche als magere und auch solche Tiere untersucht, die nach einer vorausgegangenen Hungerperiode wieder aufgefüttert waren, und dann, wie wir später sehen werden, in ihrem Stoffwechsel große Abweichungen von der Norm zeigen. Neben der Untersuchung des respiratorischen Stoffwechsels wurde auch bei fast allen Tieren die N-Ausscheidung und der U-Quotient im Harn bestimmt. Alle Tiere bekamen nach den Versuchen und nach dem Abpressen des Harnes Wasser gereicht.

1. Hungerversuchsreihe.

Kaninchen V.

Es handelt sich um ein sehr kräftiges, gut genährtes Tier, das zirka 1¼ Jahr alt ist und 3 kg wiegt. Letzte Fütterung am 15. VI. nachmittags. Der Harn wird alle 24 Stunden morgens 9^{15} abgepreßt, nachdem das Tier am 16. VI. zum erstenmal kathetrisiert worden war.

16. VI. 1. Versuch. 10^{54}—12^{54} a. m. Gewicht des Tieres 3002 g. Während des Versuchs läßt Tier Harn.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
5,52	9,27	9,66	5,13	0,78

2. Versuch. 5^{08}—7^{08} p. m. Gew. 2982 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,94	5,66	5,96	4,64	0,77

17. VI. 9^{15} a. m. wurde der Harn abgepreßt und nachgespült auf 400 ccm. Reakt. neutral. Alb — Z —.

N = 1,3664 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 94,2%.

3. Versuch. 9^{40}—11^{40} a. m. Gew. 2838 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,41	6,65	6,58	4,48	0,71

4. Versuch. 4^{48}—6^{48} p. m. Gew. 2820 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,43	5,54	5,66	4,31	0,74

18. VI. 9^{15} a. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 250 ccm. Reakt. sauer. Alb — Z —.

N = 1,7150 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 95,9%.

5. Versuch. 10^{00}—12^{00} a. m. Gew. 2766 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,97	5,40	5,32	4,05	0,71

6. Versuch. 3^{46}—5^{46} p. m. Gew. 2755 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,01	4,99	5,08	3,92	0,74

7. Versuch. 8^{48}—10^{48} p. m. Gew. 2764 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,82	4,96	4,94	3,84	0,72

19. VI. 9^{15} a. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 275 ccm. Reaktion sauer. Alb — Z —.

N = 1,6940 g $\overset{+}{U}$.-Q. 96,5%

8. Versuch. 9^{48}—11^{48} a. m. Gew. 2694 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,67	5,59	5,46	3,80	0,70

9. Versuch. 3^{51}—5^{51} p. m. Gew. 2682 g. Tier hat sich während des Versuchs trotz größter Raumbeschränkung im Kasten gedreht.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,11	4,99	5,12	3,98	0,75

10. Versuch. 9^{04}—11^{04} p. m. Gew. 2699 g. Tier ist unruhig während des Versuchs, versucht sich wiederholt zu drehen.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,95	4,98	4,94	3,99	0,72

20. VI. 9^{15} a. m. Harn abgepreßt und nachgespült auf 300 ccm. Reaktion sauer. Alb — Z —.

N = 1,7808 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 95,6%.

11. Versuch. 10^{34}—12^{34} a. m. Gew. 2623 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,63	4,81	4,78	3,66	0,72

12. Versuch. 3^{38}—5^{38} p. m. Gew. 2613 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,62	4,47	4,51	3,58	0,73

13. Versuch. 8^{36}—10^{36} p. m. Gew. 2620 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,63	4,50	4,56	3,57	0,74

21. VI. 9^{15} a. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 300 ccm. Reaktion sauer. Alb — Z —.

N = 2,0412 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 96,0%.

14. Versuch. 9^{46}—11^{46} a. m. Gew. 2558 g. Tier ist sehr unruhig und dreht sich unter großer Anstrengung im Kasten um.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,09	4,88	5,09	3,88	0,76

15. Versuch. 4^{09}—6^{09} p. m. Gew. 2544 g. Tier läßt während des Versuchs Harn.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,62	5,15	5,27	3,50	0,75

16. Versuch. 9^{20}—11^{20} p. m. Gew. 2541 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,39	4,48	4,62	3,25	0,75

22. VI. 9^{15} a. m. Harn abgepreßt und nachgespült auf 400 ccm. Reaktion sauer. Alb — Z —.

N = 2,5995 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 96,9%.

17. Versuch. 10^{01}—12^{01} a. m. Gew. 2461 g. Das Tier ist sehr unruhig.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,23	5,68	6,09	3,82	0,80

18. Versuch. 3^{50}—5^{50} p. m. Gew. 2449 g. Tier ist sehr unruhig, hat sich zweimal im Kasten gedreht.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,55	5,53	5,96	4,12	0,80

19. Versuch. 8^{54}—10^{54} p. m. Gew. 2438 g. Tier ist etwas apathisch, verhält sich ruhig im Kasten.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,33	4,46	4,64	3,15	0,76

23. VI. 9^{15} a. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 350 ccm. Reaktion sauer. Alb — Z —.

N = 3,4398 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 97,5%.

Darauf wurde die Hungerreihe abgebrochen, weil die starke N-Steigerung und das Ansteigen des respiratorischen Quotienten

auf eine Gefahr für das Leben des Tieres hinwies. Es wurde regelmäßig und gut aufgefüttert, um es für einen späteren Versuch wieder geeignet zu machen.

Tabelle I.

1. Hungerversuchsreihe.

Kaninchen V.

Tag	Stunde	Gew. des Tieres	Ausscheidung CO_2	Ausscheidung H_2O	Gew.-V.	O_2	Resp.-Quot.	CO_2 pro kg	O_2 pro kg	N pro kg i. 24 St.	Ü-Quot. %
16. VI.	10^{54}—12^{54}	3002	5,52	9,27	9,66	5,13	0,78	1,84	1,71	0,4567	94,2
	5^{08}— 7^{08}	2982	4,94	5,66	5,96	4,64	0,77	1,66	1,56		
17. VI.	9^{40}—11^{40}	2838	4,41	6,65	6,58	4,48	0,71	1,55	1,58	0,6063	95,9
	4^{48}— 6^{48}	2820	4,43	5,54	5,66	4,31	0,74	1,57	1,53		
18. VI.	10—12	2766	3,97	5,40	5,32	4,05	0,71	1,44	1,46	0,6133	96,5
	3^{46}— 5^{46}	2755	4,01	4,99	5,08	3,92	0,74	1,46	1,42		
	8^{48}—10^{48}	2764	3,82	4,96	4,94	3,84	0,72	1,38	1,39		
19. VI.	9^{48}—11^{48}	2694	3,67	5,59	5,46	3,80	0,70	1,36	1,41	0,6615	95,6
	3^{57}— 5^{57}	2682	4,11	4,99	5,12	3,98*	0,75	1,53	1,48*		
	9^{04}—11^{04}	2699	3,95	4,98	4,94	3,99*	0,72	1,46	1,48*		
20. VI.	10^{34}—12^{34}	2623	3,63	4,81	4,78	3,66	0,72	1,38	1,40	0,7794	96,0
	3^{38}— 5^{38}	2613	3,62	4,47	4,51	3,58	0,73	1,39	1,37		
	8^{36}—10^{36}	2620	3,63	4,50	4,56	3,57	0,74	1,39	1,36		
21. VI.	9^{46}—11^{46}	2558	4,09	4,88	5,09	3,88*	0,76	1,60	1,52	1,0202	96,9
	4^{09}— 6^{09}	2544	3,62	5,15	5,27	3,50	0,75	1,42	1,38		
	9^{20}—11^{20}	2541	3,39	4,48	4,62	3,25	0,75	1,33	1,28		
22. VI.	10^{01}—12^{01}	2461	4,23	5,68	6,09	3,82*	0,80	1,72	1,55*	1,4045	97,5
	3^{50}— 5^{50}	2449	4,55	5,53	5,96	4,12*	0,80	1,86	1,68*		
	8^{54}—10^{54}	2438	3,33	4,46	4,64	3,15	0,76	1,37	1,29		

Wenn wir die einzelnen Werte des Gasstoffwechsels vergleichen, so läßt sich sowohl in den absoluten wie relativen Zahlen der CO_2-Ausscheidung und der O_2-Aufnahme deutlich die Tendenz des Absinkens erkennen. Nur da, wo Störungen des Versuchs durch abnorme Arbeitsleistung des Tieres schon eine Erhöhung der Stoffwechselvorgänge erwarten ließen, da leidet die Gleichmäßigkeit der Abnahme durch abnorme Steigerung der Gaswerte. Sehen wir von diesen akzidentellen Störungen ab, so beobachten wir bei den absoluten Werten ein konstantes, bei den relativen ein fast konstantes Absinken.

Der respiratorische Quotient sinkt rasch bis zum zweiten Tage auf niedrige Werte, wie es für den Hungerstoffwechsel mit

vorwiegender Fettverbrennung charakteristisch ist. Aber schon am Ende des fünften Tages macht sich eine auffallende Tendenz nach aufwärts bemerkbar, und am siebenten Tage erreicht der Quotient die Höhe von 0,80. Das spricht sehr dafür, daß das Tier schon relativ früh seinen Vorrat an disponiblem Fett verbraucht hat und gezwungen ist, vorwiegend von seinem Organeiweiß zu leben.

Noch deutlicher läßt sich diese Tatsache an dem Verhalten der N-Ausscheidung erkennen. Am zweiten Tage zeigt sie eine kleine Steigerung, am dritten und vierten Tage bleibt sie auf fast gleicher Höhe. Danach steigt sie aber — entsprechend der Zunahme des respiratorischen Quotienten — rapid an und erreicht am siebenten Tage eine Höhe, die mehr als das Dreifache des ersten Tages beträgt. Der Harnstoffquotient zeigt schon am ersten Tage einen relativ hohen Wert, zeigt aber mit fortschreitendem Hunger einen fast gleichmäßigen Anstieg bis zu 97,5% am siebenten Tage, bei vorwiegender Eiweißverbrennung.

Eine genaue rechnerische Vergleichung der einzelnen Werte wird erst bei der allgemeinen Zusammenstellung der Versuche erfolgen.

2. Hungerversuchsreihe.

Kaninchen VI.

Es handelt sich um ein ca. 10 Monate altes kräftiges, gut genährtes Tier mit anscheinend reichem Fettvorrat. Tier hat seit 23. VI. mittags gehungert, aber am Morgen des 24. VI. aus Versehen ein wenig Futter bekommen. Der Harn wird 9^{15} morgens abgepreßt, das erste Mal wurde der Katheter gebraucht.

24. VI. 1. Versuch. 10^{02}—12^{02} a. m. Gewicht des Tieres 3213 g

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
6,87	9,90	10,61	6,16	0,81

2. Versuch. 5^{30}—7^{30} p. m. Gew. 3186 g.

CO^2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
5,88	7,55	7,81	5,62	0,76

25. VI. 9^{15} a. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 300 ccm. Reaktion neutral. Alb ganz schwach + (Semen?) Z —.

N = 1,1172 g U.-Q. = 86,5%.

3. Versuch. 10^{47}—12^{47} a. m. Gew. 3076 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,83	6,04	5,96	4,91	0,71

4. Versuch. 4^{18}—6^{18} p. m. Gew. 3083 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,71	5,49	5,44	4,76	0,72

26. VI. 9^{15} a. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 350 ccm. Reaktion sauer. Alb schwach + Z —.

N = 1,4700 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 90,0%.

5. Versuch. 10^{13}—12^{13} a. m. Gew. 3021 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,57	6,46	6,17	4,86	0,68

6. Versuch. 4^{19}—6^{19} p. m. Gew. 3020 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,56	4,92	4,97	4,51	0,73

7. Versuch. 9^{01}—11^{01} p. m. Gew. 3026 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,25	5,10	4,99	4,36	0,70

27. VI. 9^{15} a. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 250 ccm. Reaktion sauer. Alb — Z —.

N = 1,5400 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 93,7%.

8. Versuch. 10^{27}—12^{27} a. m. Gew. 2957 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,24	5,10	5,03	4,31	0,71

9. Versuch. 4^{14}—6^{14} p. m. Gew. 2944 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,19	4,48	4,43	4,24	0,71

10. Versuch. 9^{06}—11^{06} p. m. Gew. 2952 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,09	4,97	4,86	4,20	0,70

28. VI. 9^{15} a. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 400 ccm. Reaktion sauer. Alb — Z —.

N = 1,6464 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 93,5%.

11. Versuch. 4^{51}—6^{51} p. m. Gew. 2897 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,16	5,12	5,16	4,12	0,73

12. Versuch. 9^{30}—11^{30} p. m. Gew. 2901 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,15	5,18	5,20	4,13	0,73

29. VI. 9^{15} a. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 500 ccm. Reaktion sauer. Alb — Z —.

N = 1,5904 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 94,7%.

13. Versuch. 10^{22}—12^{22} a. m. Gew. 2828 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,89	5,51	5,37	4,03	0,70

14. Versuch. 4^{04}—6^{04} p. m. Gew. 2816 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,91	5,00	5,06	3,85	0,73

15. Versuch. 8^{45}—10^{45} p. m. Gew. 2816 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,81	5,11	5,10	3,82	0,72

30. VI. 9^{15} a. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 350 ccm. Reaktion sauer. Alb — Z —

$\dot{N} = 1{,}4700$ g $\overset{+}{U}.\text{-Q.} = 95{,}0\%$.

16. Versuch. 10^{03}—12^{03} a. m. Gew. 2794 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,76	5,41	5,20	3,97	0,69

17. Versuch. 4^{22}—6^{22} p. m. Gew. 2784 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,77	5,10	5,05	3,82	0,71

18. Versuch. 8^{58}—10^{58} p. m. Gew. 2795 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,55	5,13	5,10	3,58	0,72

1. VII. 9^{15} a. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 500 ccm. Reaktion sauer. Alb — Z —.

$N = 1{,}4840$ g $\overset{+}{U}.\text{-Q.} = 94{,}3\%$.

Die Werte sind in Tabelle II eingetragen.

Die Tabelle zeigt eine große Gleichmäßigkeit im Ablauf des respiratorischen Stoffwechsels, und das stimmt überein mit der Tatsache, daß wir während des ganzen Versuches keine auffälligen Störungen im Verhalten des Tieres beobachtet haben.

Die Gaswerte fallen vom ersten zum zweiten Tag rasch ab und lassen dann weiterhin mit dem Fortschreiten der Inanition ein langsames, fast gleichmäßiges Absinken erkennen. Der Versuch zeigt überaus deutlich, daß die Verbrennungsprozesse auch in ihren relativen Werten eine progressive Einschränkung erfahren.

Der respiratorische Quotient fällt am zweiten Tage auf 0,71 und behält bis zum siebenten Hungertage innerhalb kleiner Schwankungen niedrige Werte bei. Das läßt darauf schließen, daß das Tier über so viel Fett verfügt, daß der disponible Vorrat selbst nach sieben Hungertagen noch nicht aufgebraucht ist.

Dasselbe bestätigt die N-Ausscheidung, die nach anfänglicher mäßiger Steigerung wieder wenig abzufallen beginnt, als Beweis

Tabelle II.

2. Hungerversuchsreihe.

Kaninchen VI.

Tag	Stunde	Gew. des Tieres	Ausscheidung CO_2	Ausscheidung H_2O	Gew.-V.	O_2	Resp.-Quot.	CO_2 pro kg	O_2 pro kg	N pro kg i. 24 St.	$\frac{+}{U}$-Quot %
24. VI.	10^{02}—12^{02}	3213	6,87	9,90	10,61	6,16	0,81	2,14	1,92	0,3492	86,5
	5^{30}— 7^{30}	3186	5,88	7,55	7,81	5,62	0,76	1,85	1,76		
25. VI.	10^{47}—12^{47}	3076	4,83	6,04	5,96	4,91	0,71	1,57	1,60	0,4773	90,0
	4^{18}— 6^{18}	3083	4,71	5,49	5,44	4,76	0,72	1,53	1,54		
26. VI.	10^{13}—12^{13}	3021	4,57	6,46	6,17	4,86	0,68	1,51	1,61	0,5096	93,7
	4^{19}— 6^{19}	3020	4,56	4,92	4,97	4,51	0,73	1,51	1,49		
	9^{01}—11^{01}	3026	4,25	5,10	4,99	4,36	0,70	1,40	1,44		
27. VI.	10^{27}—12^{27}	2957	4,24	5,10	5,03	4,31	0,71	1,43	1,46	0,5579	93,5
	4^{14}— 6^{14}	2944	4,19	4,48	4,43	4,24	0,71	1,42	1,44		
	9^{06}—11^{06}	2952	4,09	4,97	4,86	4,20	0,70	1,39	1,42		
28. VI.	4^{51}— 6^{51}	2897	4,16	5,12	5,16	4,12	0,73	1,44	1,42	0,5457	94,7
	9^{30}—11^{30}	2901	4,15	5,18	5,20	4,13	0,73	1,43	1,42		
29. VI.	10^{22}—12^{22}	2828	3,89	5,51	5,37	4,03	0,70	1,38	1,43	0,5213	95,0
	4^{04}— 6^{04}	2816	3,91	5,00	5,06	3,85	0,73	1,39	1,37		
	8^{45}—10^{45}	2816	3,81	5,11	5,10	3,82	0,72	1,35	1,36		
30. VI.	10^{03}—12^{03}	2794	3,76	5,41	5,20	3,97	0,69	1,35	1,42	0,5317	94,3
	4^{22}— 6^{22}	2784	3,77	5,10	5,05	3,82	0,71	1,35	1,37		
	8^{58}—10^{58}	2795	3,55	5,13	5,10	3,58	0,72	1,27	1,28		

dafür, daß Fett in ausreichender Menge vorhanden ist, um den Energiebedarf des Organismus vorwiegend zu decken.

Der Harnstoffquotient zeigt ein fast gleichmäßiges Ansteigen, ohne die hohen Werte des letzten Versuches zu erreichen. Auch darin liegt eine Andeutung, daß der Eiweißzerfall relativ zurücktritt, insofern, als wir bei vorwiegendem Eiweißstoffwechsel starke Steigerungen des Quotienten zu sehen pflegen; cf. Stupel (1910).

3. Hungerversuchsreihe.

Kaninchen VII.

Es handelt sich um ein 1½ Jahre altes kräftiges, gut genährtes Tier mit anscheinend reichem Fettdepot. Letzte Fütterung 7. VII. morgens 8 h. Der Harn wird abends 6 h in der gewohnten Weise abgepreßt und gesammelt.

7. VII. 1. Versuch. 6^{35}—8^{35} p. m. Gewicht des Tieres 2683 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,40	6,39	6,57	4,22	0,75

Das Tier hat sich im Kasten gedreht.

8. VII. 2. Versuch. 7^{40}—9^{40} a. m. Gew. 2644 g.
Tier dreht sich während des Versuchs im Kasten.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,95	5,90	5,92	3,93	0,73

6 h p. m. Harn abgepreßt und nachgespült auf 420 ccm. Reaktion neutral. Alb — Z —.

N = 1,2113 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 92,1%.

3. Versuch. 7^{01}—9^{01} p. m. Gew. 2563 g.
Tier dreht sich im Kasten während des Versuchs.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,93	5,98	5,92	3,99	0,71

9. VII. 4. Versuch. 9^{42}—11^{42} a. m. Gew. 2546 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,47	4,82	4,79	3,50	0,72

6 h p. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 250 ccm. Reaktion sauer. Alb — Z —.

N = 1,1970 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 91,8%.

5. Versuch. 6^{36}—8^{36} p. m. Gew. 2509 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,71	5,61	5,43	3,89	0,69

10. VII. 6. Versuch. 9^{35}—11^{35} a. m. Gew. 2489 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,46	3,98	3,96	3,48	0,72

6 h p. m. Harn abgepreßt und nachgespült auf 300 ccm. Reaktion sauer. Alb —.

N = 1,4112 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 93,7%.

7. Versuch. 6^{35}—8^{35} p. m. Gew. 2442 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,49	5,90	5,63	3,76	0,67

11. VII. 8. Versuch. 11^{00}—1^{00} a. m. Gew. 2429 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,11	4,33	4,23	3,21	0,70

6 h p. m. Harn abgepreßt und nachgespült auf 325 ccm. Reaktion sauer. Alb —.

N = 1,3741 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 94,3%.

9. Versuch. 6^{34}—8^{34} p. m. Gew. 2400 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,32	4,06	4,02	3,56	0,67

12. VII. 10. Versuch. 9^{57}—11^{57} a. m. Gew. 2377 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,03	4,26	4,27	3,02	0,73

6 h p. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 300 ccm. Reaktion sauer. Alb —.

N = 1,2600 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 95,8%.

11. Versuch. 6^{44}—8^{44} p. m. Gew. 2362 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,15	5,64	5,48	3,31	0,69

13. VII. 12. Versuch. 10^{02}—12^{02} a. m. Gew. 2336 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,97	4,22	4,19	3,00	0,72

6 h p. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 320 ccm. Reaktion sauer. Alb —.

N = 1,3440 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 95,0%.

13. Versuch. 7^{02}—9^{02} p. m. Gew. 2318 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,09	4,81	4,69	3,21	0,70

14. VII. 14. Versuch. 10^{16}—12^{16} a. m. Gew. 2296 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,78	4,12	4,12	2,78	0,72

6 h p. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 320 ccm. Reaktion sauer. Alb —.

N = 1,3261 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 96,2%.

Die Werte dieses Versuches finden sich in Tabelle III zusammengestellt.

Tabelle III.

3. Hungerversuchsreihe.

Kaninchen VII.

Tag	Stunde	Gew. des Tieres	Ausscheidung CO_2	Ausscheidung H_2O	Gew.-V.	O_2	Resp.-Quot.	CO_2 pro kg	O_2 pro kg	N pro kg i. 24 St.	$\overset{+}{U}$-Quot. %
7. VII.	6^{35}—8^{35} p. m.	2683	4,40	6,39	6,57	4,22	0,75	1,64	1,57*	0,4545	92,1
8. VII.	7^{40}— 9^{40}	2644	3,95	5,90	5,92	3,93	0,73	1,49	1,49*		
	7^{01}— 9^{01}	2563	3,93	5,98	5,92	3,99	0,71	1,53	1,56*	0,4685	91,8
9. VII.	9^{42}—11^{42}	2546	3,47	4,82	4,79	3,50	0,72	1,36	1,37		
	6^{36}— 8^{36}	2509	3,71	5,61	5,43	3,89	0,69	1,48	1,55	0,5646	93,7
10. VII.	9^{35}—11^{35}	2489	3,46	3,98	3,96	3,48	0,72	1,39	1,40		
	6^{35}— 8^{35}	2442	3,49	5,90	5,63	3,76	0,67	1,43	1,54	0,5640	94,3
11. VII.	11— 1	2429	3,11	4,33	4,23	3,21	0,70	1,28	1,32		
	6^{34}— 8^{34}	2400	3,32	4,06	4,02	3,56	0,67	1,38	1,48	0,5273	95,8
12. VII.	9^{57}—11^{57}	2377	3,03	4,26	4,27	3,02	0,73	1,27	1,27		
	6^{44}— 8^{44}	2362	3,15	5,64	5,48	3,31	0,69	1,33	1,40	0,5722	95,0
13. VII.	10^{02}—12^{02}	2336	2,97	4,22	4,19	3,00	0,72	1,27	1,28		
	7^{02}— 9^{02}	2318	3,09	4,81	4,69	3,21	0,70	1,33	1,38	0,5748	96,2
14. VII.	10^{16}—12^{16}	2296	2,78	4,12	4,12	2,78	0,72	1,21	1,21		

Die Gaswerte zeigen auch hier innerhalb mäßiger Schwankungen deutlich eine fortschreitende Tendenz des Absinkens.

Auffällig aber ist in diesem Versuch eine konstant wiederkehrende Stoffwechselsteigerung in den Abendversuchen gegenüber den Versuchen am Morgen. Wir glauben jedoch nicht, darin den Ausdruck einer prinzipiellen Verschiedenheit des Stoffwechselablaufs zu verschiedenen Zeiten des Tages sehen zu müssen, um so mehr, als z. B. H.V. 1 und 2 ein ganz entgegengesetztes Verhalten zeigen. Vielmehr müssen wir annehmen, daß auch diese Abendsteigerungen ihre Ursache haben in einer abnormen Unruhe und Arbeitsleistung des Tieres, die wir nicht registrieren konnten, weil die Abendversuche in unserer Abwesenheit abliefen.

Der respiratorische Quotient fällt wieder am zweiten Tage auf 0,71 und behält bis zum Schlusse niedrige Werte bei. Es fällt hier noch mehr als im H.V. 2 in die Augen, daß der Quotient wiederholt Werte unter 0,70 zeigt. Ob diese Tatsache der Ausdruck einer unvollständigen Verbrennung, wie des abnormen Abbaus von Fett zu Oxysäuren im Hunger ist, läßt sich schwer entscheiden, weil sie ganz ungleichmäßig auftreten. Was die Möglichkeit solcher Werte betrifft, befinden wir uns durchaus in Übereinstimmung mit den Beobachtungen anderer Autoren, die am Hungertier zum Teil noch niedrigere Werte beobachteten[1]).

Die N-Ausscheidung steigt mäßig an bis zum dritten Tag und hält sich bis zum Schluß unter geringen Intermissionen auf fast gleicher Höhe.

Der Harnstoffquotient läßt ein ziemlich gleichmäßiges Ansteigen erkennen, ohne exzessive Werte anzunehmen.

Alle Tatsachen sprechen auch hier dafür, daß das Hungertier bis zum siebenten Hungertage vorwiegend von seinem Fettbestande lebte, ohne sein Körpereiweiß vermehrt in Angriff nehmen zu müssen.

4. Hungerversuchsreihe.

Kaninchen VIII.

Es handelt sich um ein ca. 8 Monate altes Tier von mäßigem Ernährungszustand. Letzte Fütterung am 7. VII. morgens 8 h. Der Harn wird abends 6¼ in der gewohnten Weise abgepreßt und gesammelt.

[1]) Werthmann (1894), Welsch (1905).

7. VII. 1. Versuch. 8^{59}—10^{59} p. m. Gew. 2033 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,46	6,96	7,22	4,20	0,77

Tier war unruhig während des Versuchs.

8. VII. 2. Versuch. 10^{01}—12^{01} a. m. Gew. 2008 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,69	5,02	5,14	3,57	0,75

6¼ h p. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 300 ccm. Reaktion neutral. Alb — Z —.

N = 1,2516 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 90,6%.

3. Versuch. 9^{22}—11^{22} p. m. Gew. 1978 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,29	5,26	5,17	3,38	0,70

9. VII. 4. Versuch. 12^{17}—2^{17} p. m. Gew. 1953 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,97	3,41	3,51	2,87	0,75

6¼ h p. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 250 ccm. Reaktion sauer. Alb —.

N = 1,1760 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 92,2%.

5. Versuch. 8^{59}—10^{59} p. m. Gew. 1897 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,97	3,82	3,83	2,96	0,73

10. VII. 6. Versuch. 12^{09}—2^{09} p. m. Gew. 1909 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,76	3,59	3,62	2,73	0,73

6¼ h p. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 300 ccm. Reaktion sauer. Alb —.

N = 1,1676 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 93,5%.

7. Versuch. 9^{11}—11^{11} p. m. Gew. 1860 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,76	3,61	3,63	2,74	0,73

11. VII. 8. Versuch. 1^{30}—3^{30} p. m. Gew. 1855 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,61	3,20	3,27	2,54	0,74

6¼ h p. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 300 ccm. Reaktion sauer. Alb —.

N = 1,2264 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 92,4%.

9. Versuch. 9^{01}—11^{01} p. m. Gew. 1818 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,67	3,78	3,82	2,63	0,73

12. VII. 10. Versuch. 12^{44}—2^{44} p. m. Gew. 1813 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,38	3,52	3,59	2,31	0,75

6¼ h p. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 300 ccm. Reaktion sauer. Alb —.

N = 1,3692 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 95,0%.

11. Versuch. 9^{10}—11^{10} p. m. Gew. 1766 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,36	3,79	3,82	2,33	0,73

13. VII. 12. Versuch. 12^{39}—2^{39} p. m. Gew. 1753 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,19	3,39	3,46	2,12	0,75

6¼ h p.m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 300 ccm. Reaktion sauer. Alb —.

N = 1,4448 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 95,9%.

13. Versuch. 9^{29}—11^{29} p. m. Gew. 1700 g. Tier ist unruhig während des Versuchs.

CO_2	H_2O	G.V.	O_2	R.Q.
2,35	4,24	4,20	2,39	0,71

14. VII. 14. Versuch. 12^{29}—2^{29} p. m. Gew. 1690 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,13	3,42	3,48	2,07	0,74

6¼ h p. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 320 ccm. Reaktion sauer. Alb —.

N = 1,6217 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 96,7%.

Die Werte dieser Versuchsreihe sind in Tabelle IV zusammengestellt.

Tabelle IV.

4. Hungerversuchsreihe.

Kaninchen VIII.

Tag	Stunde	Gew. des Tieres	Ausscheidung CO_2	Ausscheidung H_2O	Gew.-V.	O_2	Resp.-Quot.	CO_2 pro kg	O_2 pro kg	N pro kg i. 24 St.	$\overset{+}{U}$-Quot. %
7. VII.	8^{59}—10^{59} p. m.	2033	4,46	6,96	7,22	4,20*	0,77	2,19	2,02*	0,6189	90,6
8. VII.	10^{01}—12^{01}	2008	3,69	5,02	5,14	3,57	0,75	1,84	1,78		
	9^{22}—11^{22}	1978	3,29	5,26	5,17	3,38	0,70	1,66	1,71	0,5982	92,2
9. VII.	12^{17} 2^{17}	1953	2,97	3,41	3,51	2,87	0,75	1,52	1,47		
	8^{59}—10^{59}	1897	2,97	3,82	3,83	2,96	0,73	1,57	1,56	0,6135	93,5
10. VII.	12^{09}— 2^{09}	1909	2,76	3,59	3,62	2,73	0,73	1,45	1,43		
	9^{11}—11^{11}	1860	2,76	3,61	3,63	2,74	0,73	1,48	1,47	0,6600	92,4
11. VII.	1^{30}— 3^{30}	1855	2,61	3,20	3,27	2,54	0,74	1,41	1,37		
	9^{01}—11^{01}	1818	2,67	3,78	3,82	2,63	0,73	1,47	1,45	0,7541	95,0
12. VII.	12^{44}— 2^{44}	1813	2,38	3,52	3,59	2,31	0,75	1,31	1,27		
	9^{10}—11^{10}	1766	2,36	3,79	3,82	2,33	0,73	1,34	1,32	0,8210	95,9
13. VII.	12^{29}— 2^{29}	1753	2,19	3,39	3,46	2,12	0,75	1,25	1,21		
	9^{29}—11^{29}	1700	2,35	4,24	4,20	2,39*	0,71	1,38	1,41*	0,9566	96,7
14. VII.	12^{39}— 2^{39}	1690	2,13	3,42	3,48	2,07	0,74	1,26	1,22		

Der Ablauf des respiratorischen Stoffumsatzes zeigt auch hier mit fortschreitender Inanition eine deutliche Abnahme, wobei der

starke Abfall am zweiten Tage besonders in die Augen springt, obwohl der respiratorische Quotient weit unter 0,80 liegt. Ferner fallen wieder die periodischen Stoffwechselsteigerungen in den Abendversuchen auf. Es ist aber auch hier wahrscheinlich, daß es sich um zufällige Steigerungen durch stärkere Unruhe des Versuchstiers handelt, weil auch diese Versuche ohne konstante Beaufsichtigung verliefen.

Der respiratorische Quotient erreicht schon am zweiten Tage seinen tiefsten Punkt, steigt am selben Tage wieder auf 0,75 und hält sich bis zum Schluß mit kleinen Schwankungen auf annähernd gleicher Höhe. Im übrigen zeigt sich deutlich im Verhalten der Quotienten, wie das Tier bei seinem schlechten Ernährungszustand gezwungen ist, einen immer größeren Teil seines Organeiweißes anzugreifen.

Das zeigt sich noch deutlicher in dem Verlauf der N-Ausscheidung, die vom dritten Tage an mit zunehmender Inanition immer stärker ansteigt.

Der Harnstoffquotient nimmt mit fortschreitendem Hunger zu und erreicht etwas höhere Werte als die beiden vorhergehenden Tiere.

5. Hungerversuchsreihe.

Kaninchen VI.

Es handelt sich um das Tier der 2. Hungerversuchsreihe, das inzwischen gut gefüttert wurde und nahezu sein ursprüngliches Gewicht wieder erreicht hat. Letzte Fütterung am 24. VII. 10 h a. m. Der Harn wurde 6¼ h abgepreßt und gesammelt.

24. VII. 1. Versuch. 9^{13}—11^{13} p. m. Gewicht des Tieres 3131 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
5,13	6,48	7,04	4,57	0,81

25. VII. 6¼ h. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 400 ccm. Reaktion neutral. Alb ganz schwach + Z —.

N = 2,0608 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 95,8%.

2. Versuch. 9^{04}—11^{04} p. m. Gew. 3008 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,51	6,00	6,38	4,13	0,79

In der Nacht hat Tier Harn gelassen.

26. VII. 3. Versuch. 12^{15}—2^{15} p. m. Gew. 2834 g.
Tier dreht sich zweimal im Kasten während des Versuchs.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,55	7,09	7,57	4,07	0,81

6¼ h p. m. Harn abgepreßt und mit dem spontan gelassenen aufgefüllt auf 450 ccm. Reaktion sauer. Alb — Z —.

N = 3,7800 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 93,3% (?).

4. Versuch. 9^{39}—11^{39} a. m. Gew. 2761 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
5,20	10,87	11,71	4,36	0,86

27. VII. 5. Versuch. 12^{26}—2^{26} p. m. Gew. 2622 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,31	8,12	8,66	3,77	0,83

6¼ h p. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 400 ccm. Reaktion sauer. Alb schwach + Z —.

N = 3,5856 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 96,8%.

6. Versuch. 9^{15}—11^{15} p. m. Gew. 2584 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,51	8,46	8,84	4,13	0,79

28. VII. 7. Versuch. 11^{17}—1^{17} a. m. Gew. 2468 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,04	7,68	8,10	3,62	0,81

6¼ h p. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 320 ccm. Reaktion sauer. Alb — Z —.

N = 4,3408 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 96,9%.

8. Versuch. 6^{39}—8^{39} p. m. Gew. 2406 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,23	7,57	7,98	3,82	0,80

Das Tier ist außerordentlich abgemagert. Es ist sehr matt und zeigt eine zunehmende Apathie, bisweilen stößt es stöhnende Laute aus. Wir befürchteten Gefahr für das Leben des Tieres, die bei dem hochgradigen Eiweißzerfall des Tieres begreiflich ist, und reichten dem Tiere wieder Futter.

Die Werte des Versuchs finden sich in Tabelle V zusammengestellt.

Sie enthalten eine Fülle von interessanten Tatsachen. Die absoluten Gaswerte lassen zwar deutlich ein Absinken erkennen, aber die relativen Werte halten sich bis zum Ende des vierten Hungertages auf fast gleicher Höhe, steigen sogar bisweilen darüber hinaus, ohne daß wir eine abnorme Muskelunruhe des Tieres hätten

Tabelle V.

5. Hungerversuchsreihe.

Kaninchen VI.

Tag	Stunde	Gew. des Tieres	Ausscheidung CO_2	Ausscheidung H_2O	Gew.-V.	O_2	Resp.-Quot.	CO_2 pro kg	O_2 pro kg	N pro kg i. 24 St.	$\frac{+}{U}$-Quot. %
24. VII.	9^{13}–11^{13} p. m.	3131	5,13	6,48	7,04	4,57	0,81	1,64	1,46	0,6713	95,8
25. VII.	9^{04}–11^{04} p. m.	3008	4,51	6,00	6,38	4,13	0,79	1,50	1,37	1,2940	93,3
26. VII.	12^{15}— 2^{15}	2834	4,55	7,09	7,57	4,07	0,81	1,61	1,44		
	9^{39}—11^{39}	2761	5,20	10,87	11,71	4,36	0,86	1,85	1,58	1,3310	96,8
27. VII.	12^{26}— 2^{26}	2622	4,31	8,12	8,66	3,77	0,83	1,64	1,44		
	9^{15}—11^{15}	2584	4,51	8,46	8,84	4,13	0,79	1,75	1,60	1,7190	96,9
28. VII.	11^{17}— 1^{17}	2468	4,04	7,68	8,10	3,62	0,81	1,64	1,47		
	6^{39}— 8^{39}	2406	4,23	7,57	7,98	3,82	0,80	1,76	1,59		
	Inzwischen normale Fütterung.										
4. VIII.	8^{54}–10^{54} a. m.	2782	5,33	9,40	10,26	4,47	0,86	1,92	1,61		
	11 h Subkutane Injektion von 20 ccm ol. olivar.										
	4^{33}— 6^{33}	2747	5,19	7,10	7,52	4,77	0,78	1,89	1,74		
5. VIII.	9^{24}–11^{24} a. m.	2619	4,58	6,33	6,49	4,42	0,75	1,75	1,69		
	Nach Versuch, Fütterung mit Hafer und 2. Injektion von 20 ccm ol. olivar.										
	Inzwischen normale Fütterung.										
9. VIII.	3^{21}—5^{21}	2498	5,54	7,34	8,57	4,31	0,93	2,22	1,73		

beobachten können. Darin steht der Versuch in einem auffallenden Gegensatz zu allen früheren Erfahrungen.

Betrachten wir die N-Auscheidung, so springen nicht nur die hohen absoluten sondern auch die hohen relativen Zahlen in die Augen. Die relative N-Menge des ersten Hungertages beträgt gerade das Doppelte von der Ausscheidung, die dasselbe Tier in seiner ersten Hungerperiode (H.V. II) gezeigt hat. Mit dem Fortschreiten des Hungers erfährt sie eine enorme Steigerung, am zweiten Hungertag wird schon fast das Doppelte, am vierten Hungertage fast das Dreifache der N-Menge des ersten Tages ausgeschieden. Am dritten Tage hält sich die N-Ausscheidung auf dem Niveau des zweiten Tages, was auf einen noch mäßig vorhandenen Vorrat an Reservestoffen hinweist.

Der respiratorische Quotient zeigt innerhalb geringer Schwankungen Zahlen, die mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine vorwiegende Eiweißverbrennung schließen lassen. Diese Vermutung

wird zur Sicherheit durch die enorme Steigerung und relative Höhe der N-Ausscheidung, die wir beobachteten.

Der Harnstoffquotient läßt durchweg (die Bestimmung des zweiten Tages war unsicher) vom ersten Tage an hohe Werte erkennen, wie sie Roman Stupel (1910) bei seinen Untersuchungen an Kaninchen nur bei vorwiegender Eiweißverbrennung gefunden hat.

Frappant ist die enorme Gewichtsabnahme im Laufe von vier Tagen, wie wir sie bei keinem anderen Hungertier beobachtet haben. Sie beträgt fast das Dreifache von der Abnahme, die dasselbe Tier in seiner ersten Hungerperiode erlitt. Diese Tatsache findet allein ihre Erklärung in einem hochgradigen Zerfall der Eiweißstoffe des Tieres. Denn einerseits verlangt der hohe Eiweißzerfall durch die reichliche Entstehung von Harnstoff und Salzen große Mengen von Wasser, um die Ausscheidung dieser Stoffe zu ermöglichen, anderseits müssen bei dem geringen kalorischen Effekt des Eiweißes gegenüber dem Fett erheblich größere Mengen von Eiweiß in Verbrauch gezogen werden. Durch diese beiden Faktoren wird der enorme Gewichtsverlust des Tieres ausreichend erklärt. Es wird aber auch begreiflich, daß durch dieses starke Absinken des Körpergewichts die relativen Gaswerte keine Abnahme, sondern eher eine Steigerung erfahren.

Die starke Abweichung dieses Versuches von den früheren ist um so auffallender, als das Tier 30 Tage nach seiner letzten Hungerperiode regelmäßig und gut gefüttert wurde und sein ursprüngliches Körpergewicht bis auf 80 g nahezu wieder erlangt hatte, also ein Ansatz von Körpersubstanz sicher erfolgt sein muß. Hätte dieser Ansatz vorwiegend in Fett bestanden, so müßte das in irgendeiner Weise in den Verbrennungswerten zum Ausdruck kommen, weil es hinlänglich feststeht, daß in der Inanition zuerst das Fett verbraucht wird und erst beim Eintritt des Fettmangels das Organeiweiß vermehrt in Zerfall gerät. Dafür fehlen aber auch die geringsten Kennzeichen, vielmehr deutet alles auf eine vorwiegende Eiweißverbrennung hin. Wir müssen daraus schließen, daß das Tier nach seiner ersten Hungerperiode fast ausschließlich Eiweißsubstanzen angesetzt hat.

Diese Tatsache zeigt eine Analogie zu den Beobachtungen Werthmanns (1894), der den Inanitionsstoffwechsel von Kaninchen im Sommer und Winter vergleichend untersuchte und im Sommer auffallend hohe Werte für die N-Ausscheidung fand, besonders aber bei Tieren, die bereits eine Inanition überstanden hatten. Werthmann glaubt, daß die Kaninchen allgemein im Winter über einen großen, im Sommer über einen kleinen Fettvorrat verfügen, der im Hunger rasch verbraucht wird, so daß die Tiere gezwungen sind, vorwiegend von ihrem Organeiweiß zu leben. Der größte Teil unserer Versuche zeigt aber, daß die Tiere auch im Sommer über einen enormen Fettvorrat verfügen können, der imstande ist, länger als sieben Tage den Nahrungsmangel zu decken. Das wichtigste Moment für unsere Beobachtungen scheint uns deshalb darin zu liegen, daß die Kaninchen im Sommer von ihrer Fähigkeit, Fett durch Synthese zu bilden, wenig oder gar keinen Gebrauch machen, vielmehr sich darauf beschränken, Organeiweiß anzusetzen.

Um aber Tiere, die bereits eine Hungerversuchsreihe überstanden hatten, für weitere Vergiftungsversuche noch brauchbar zu machen, wurde versucht, bei ihnen künstlich einen Fettansatz zu erzwingen durch subkutane Injektion von ol. olivarum. Es war das um so wünschenswerter, als uns die Vergiftungsversuche zeigten, daß das Fett für den Ablauf der Vergiftung von größter Bedeutung zu sein schien.

Das Tier VI wurde deshalb dazu benutzt, die Möglichkeit eines Fettansatzes durch subkutane Fettinfusion zu untersuchen. Nachdem das Tier bis zum 4.VIII. normal mit Hafer und Grün gefüttert worden war, wurde es an demselben Tage für kurze Zeit auf Inanition gesetzt, um den Einfluß der Ölinjektionen auf den Stoffwechsel erkennen zu können. Die Versuche sollen im folgenden beschrieben werden.

4. VIII. 1. Versuch. 8^{54}—10^{54} a. m. Gew. 2782 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
5,33	9,40	10,26	4,47	0,86

11 h. 1. Injektion von 20 ccm ol. olivar.

2. Versuch. 4^{33}—6^{33} p. m. Gew. 2747 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
5,19	7,10	7,52	4,77	0,78

5. VIII. 3. Versuch. 9^{24}—11^{24}. Gew. 2619 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,58	6,33	6,49	4,42	0,75

Nach Versuch Fütterung mit Hafer und 2. Injektion von 20 ccm ol. olivar.

6. VIII. Die weiteren Injektionen wurden unterlassen, weil ihre Durchführung auf große Schwierigkeiten stieß.

9. VIII. Das Tier zeigt trotz guter Fütterung hochgradige Gewichtsabnahme und deutliche Kachexie.

4. Versuch. 3^{21}—5^{21} p. m. Gew. 2498 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
5,54	7,34	8,57	4,31	0,93

Diese Werte finden sich in Tabelle V (Hunger) im Anhang. Sie lassen mit großer Wahrscheinlichkeit den Schluß zu, daß das Olivenöl bei subkutaner Einverleibung wohl imstande war, andere Stoffwechselelemente bei den Verbrennungsprozessen des Körpers zu ersetzen, weil die O_2-Aufnahme, als sicherstes Maß für die Oxydationsvorgänge, trotz Inanition nach der Ölinjektion wieder ansteigt, wiedas Koll (1898) bereits in ausführlichen Untersuchungen nachgewiesen hat. Auch in dem Absinken des respiratorischen Quotienten auf 0,75 liegt ein Fingerzeig für die Tatsache, daß das Fett wirklich verbrannt wurde.

Da aber das Tier trotz guter Fütterung nach fünf Tagen eine hochgradige Kachexie und Gewichtsabnahme zeigte, so kamen uns Bedenken, ob der eingeschlagene Weg wirklich durchführbar sei. Die Ölinjektionen schienen doch große Schädigungen veranlaßt zu haben, vielleicht dadurch, daß das Öl nicht neutralisiert war und durch einen hohen Gehalt an Ölsäure starke Hämolyse bewirkt hatte.

Wir verließen deshalb diese Methode ganz und suchten sie später zu ersetzen durch Ölfütterung per Sonde.

Zusammenfassung.

Wenn ich die Resultate der fünf Versuche über den Stoffwechsel des Kaninchens im Hungerzustand kurz zusammenfassen soll, so haben sie folgendes ergeben.

1. Der respiratorische Stoffwechsel im Hunger zeigt mit fortschreitender Inanition ein fast gleichmäßiges Absinken nicht nur der absoluten sondern auch der relativen Werte für O_2-Aufnahme und CO_2-Ausscheidung, d. h. die Verbrennungsgröße des Körpers erfährt im Hunger eine progressiv zunehmende Einschränkung. Nur bei Tieren mit großem Fettmangel und vorwiegendem Eiweißzerfall sinken zwar die absoluten Werte auch, aber die relativen Werte halten sich auf annähernd gleichem Niveau oder erfahren sogar eine geringe Steigerung.

2. Der respiratorische Quotient sinkt meist am zweiten Hungertage auf niedrige, für vorwiegenden Fettstoffwechsel spezifische Werte und behält je nach dem Vorrat an disponiblem Fett diese Höhe bei. Beginnt das Tier, sein Körpereiweiß vermehrt mit in den Zerfall zu ziehen, so steigt der Quotient allmählich wieder an zu einer Höhe, die für vorwiegende Eiweißverbrennung charakteristisch ist. Bei Tieren, die nur über wenig oder gar kein Fett verfügen, hält sich der Quotient mit geringen Schwankungen auf fast gleicher Höhe um 0,80, als Ausdruck einer vorherrschenden Eiweißverbrennung. Beim normalen Hungertier mit ausreichendem Fettvorrat finden sich auch Exkursionen des Quotienten unter 0,70.

3. Die N-Ausscheidung steigt meist am zweiten oder dritten Hungertage ein wenig an und hält sich dann weiterhin, je nach dem Vorrat an disponiblem Fett, auf annähernd gleicher Höhe, oder steigt in dem Maße an, als das Tier gezwungen ist, sein Organeiweiß anzugreifen. Bei Tieren mit hochgradigem Fettmangel zeigt sie schon am ersten Tage hohe Zahlen und steigt weiterhin konstant an bis zu exzessiven Werten.

4. Der Harnstoffquotient läßt mit dem Fortschreiten des Hungers eine fast gleichmäßige Steigerung erkennen, die um so höher ist, je größer die N-Ausscheidung ist, d. h. je mehr Eiweiß in Zerfall gerät.

Diese Tatsache beweist uns, daß der N im Hunger vorwiegend in der Form von Harnstoff ausgeschieden wird, und daß infolgedessen abnorme N-haltige Verbrennungsprodukte, soweit sie in Alkoholäther unlöslich sind, wenn sie überhaupt vorkommen, gegenüber den normalen N-Komponenten sehr zurücktreten müssen.

5. Der Gewichtsverlust ist um so größer im Hungerstoffwechsel, je geringer der disponible Fettvorrat des Tieres ist und je mehr Eiweißstoffe im Stoffwechsel verbraucht werden.

B. Vergiftungsversuche.

1. Vergiftungsversuchsreihe (im Hunger).

Kaninchen I.

Es handelt sich um ein ca. 5 Monate altes mittelkräftiges Kaninchen von 2 kg Gewicht. Letzte Nahrung am 5. I. abends 6 h.

6. I. 1. Versuch. 9^{18}—11^{18} a. m. Gew. 2004 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,30	7,48	7,94	3,84	0,81

2. Versuch. 10^{35}—12^{35} p. m. Gew. 1930 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,72	3,83	3,83	3,72	0,72

7. I. 3. Versuch. 11^{44}—1^{44} a. m. Gew. 1914 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,44	3,82	3,79	3,47	0,72

4. Versuch. 4^{50}—6^{50} p. m. Gew. 1910 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,29	3,90	3,80	3,39	0,70

8. I. 3½ h p. m. Vergiftung mit 5 mg P pro kg per os.

5. Versuch. 4^{45}—6^{45} p. m. Gew. 1921 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,36	3,39	3,45	3,30	0,74

6. Versuch. 9^{15}—11^{15} p. m. Gew. 1918 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,15	2,90	2,82	3,23	0,71

In der Nacht ließ Tier Harn von gallertiger Konsistenz. Alb —, Bilirubin —.

9. I. 7. Versuch. 11^{02}—1^{02} a. m. Gew. 1818 g. Befinden des Tieres o. B.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,97	3,25	3,20	3,02	0,71

8. Versuch. 4^{09}—6^{09} p. m. Gew. 1815 g. Das Tier ist etwas unruhig, dreht sich trotz der Enge des Kastens einmal um.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,17	2,93	2,86	3,24	0,71

9. Versuch. 8^{39}—10^{39} p. m. Gew. 1816 g. Befinden des Tieres wenig geändert, es macht noch lebhafte Abwehrbewegungen.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,91	2,80	2,79	2,92	0,72

In der Nacht läßt Tier Harn von gallertiger Konsistenz. Alb +, Bilirubin —, Z —.

10. I. Das Befinden des Tieres ist deutlich alteriert, es verhält sich apathisch gegen äußere Reize.

10. Versuch. 2^{38}—4^{38} p. m. Gew. 1748 g. Nach Beginn des Versuchs läßt Tier Harn fallen, der Albumen und granulierte Zylinder enthält. Z —, Bilirubin —.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,20	6,56	6,43	2,33	0,68

11. Versuch. 8^{48}—10^{48} p. m. Gew. 1727 g. Tier läßt sich ohne Widerstreben in den Kasten bringen und ist stark somnolent. Gegen Ende des Versuchs legt es sich auf eine Seite. Die Atmung ist sehr angestrengt und setzt bisweilen aus (Cheyne-Stokesche Atmung).

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
1,61	6,20	6,12	1,69	0,69

Exitus während des Wiegens nach Beendigung des Versuchs.

Die Sektion am nächsten Tage ergab:

Herz: Gelbgraue, blaße Farbe, mit viel ungeronnenem Blut gefüllt. Mikrosk.: Feinstäubige Verfettung.

Lungen: O. B.?

Leber: Weiche, brüchige Konsistenz. Deutliche Zeichen der Verfettung. Gallenblase prall gefüllt. Mikrosk.: Partielle Verfettung der Leberzellen. Um die Gallengänge kleinzellige Infiltration.

Magen: Mit Kot gefüllt. Schleimhaut o. B.

Darm: O. B. Duodenum mit Schleim belegt.

Nieren: Etwas vergrößert, von praller, sukkulenter Beschaffenheit. Rinde stark verbreitert, von gelbroter Farbe. Mikrosk.: Trübe Schwellung und geringe Verfettung.

Blase: Mit trübem, schwach saurem Urin gefüllt, der reichlich geformte Elemente enthält.

Die Werte des Versuches sind in derselben Weise wie bei den Hungerversuchen in Tabelle VI eingetragen.

Wir erkennen sowohl in der Aufnahme des O_2 als auch in der Abgabe der CO_2 vom ersten bis vierten Hungertag eine fast gleichmäßige Abnahme der Werte, die vom Verlauf des Hungerstoff-

Tabelle VI.

1. Vergiftungsversuchsreihe. (Hunger.)

Kaninchen I.

Tag	Stunde	Gew. des Tieres	Ausscheidung CO_2	Ausscheidung H_2O	Gew.-V.	O_2	Resp.-Quot.	CO_2 pro kg	O_2 pro kg	N pro kg i. 24 St.	+ U-Quot.
6. I.	9^{18}—11^{18}	2004	4,30	7,48	7,94	3,84	0,81	2,14	1,91		
	10^{35}—12^{35}	1930	3,72	3,83	3,83	3,72	0,72	1,92	1,92		
7. I.	11^{44}— 1^{44}	1914	3,44	3,82	3,79	3,47	0,72	1,79	1,81		
	4^{50}— 6^{50}	1910	3,29	3,90	3,80	3,39	0,70	1,72	1,77		
8. I.	3^{30} h p. m. Vergiftung mit 5 mg P. pro kg per os.										
	4^{45}— 6^{45}	1921	3,36	3,39	3,45	3,30	0,74	1,75	1,72		
	9^{15}—11^{15}	1918	3,15	2,90	2,82	3,23	0,71	1,64	1,68		
9. I.	11^{02}— 1^{02}	1818	2,97	3,25	3,20	3,02	0,71	1,63	1,66		
	4^{09}— 6^{09}	1815	3,17	2,93	2,86	3,24*	0,71	1,75	1,79*		
	8^{39}—10^{39}	1816	2,91	2,80	2,79	2,92	0,72	1,60	1,60	Alb +	
10. I.	2^{38}— 4^{38}	1815	2,20	6,56	6,43	2,33	0,68	1,21	1,28		
	8^{48}—10^{48}	1727	1,61	6,20	6,12	1,69	0,69	0,93	0,98		

Kurz nach Versuch Exitus.

wechsels keine auffallende Abweichung zeigt. Am fünften Tage dagegen, als das Tier starke Apathie, dyspnoische Atmung und Eiweiß im Urin als das Zeichen der Nephritis zeigt, da findet sich ein erheblicher Sturz sowohl der CO_2 als des O_2.

Die genaue rechnerische Vergleichung der einzelnen Werte wird erst später bei der allgemeinen Zusammenstellung erfolgen.

Der respiratorische Quotient zeigt nun nach der Vergiftung eine unbedeutende Steigerung, läßt aber im ganzen keine wesentlichen Abweichungen vom normalen Hungerversuch erkennen. Auffallend sind nur die tiefen Werte am letzten Tage, die wir aber wiederholt auch bei Hungertieren beobachtet haben. Die Werte für Wasser und Gewichtsverlust zeigen in den beiden letzten Versuchen eine enorme Steigerung. Ob das aber eine vermehrte Wasserabgabe des Tieres oder eine vermehrte Wasserverdunstung von dem Harn, der sich fast stets im Kasten befand, zu bedeuten hat, läßt sich schwer entscheiden. Die letztere Annahme ist um so wahrscheinlicher, als wir in den späteren Versuchen eine ähnliche Erscheinung nicht beobachtet haben.

2. Vergiftungsversuchsreihe (im Hunger).

Kaninchen II.

Es handelt sich um ein Tier von mäßig gutem Ernährungszustand und einem Alter von ca. 6 Monaten. Letzte Nahrung 14. I. morgens 8 h.

14. I. 1. Versuch. 12^{10}—2^{10} p. m. Gew. 1600 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
5,12	3,74	5,00	3,86	0,96

15. I. Tier hat inzwischen zweimal Harn gelassen. Unruhig während des Versuchs.

2. Versuch. 8^{41}—10^{41} p. m. Gew. 1450 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,87	2,20	2,14	2,93	0,71

16. I. 3. Versuch. 10^{05}—12^{05} a. m. Gew. 1434 g. Tier ist unruhig während des Versuchs, dreht sich im Kasten um.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,97	2,80	2,99	2,78	0,77

12½ h. Vergiftung mit 7,5 mg P pro kg per os.

4. Versuch. 6^{07}—8^{07} p. m. Gew. 1440 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,71	2,70	2,70	2,71	0,72

17. I. 5. Versuch. 9^{53}—11^{53} a. m. Gew. 1398 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,46	4,52	4,49	2,49	0,71

6. Versuch. 2^{38}—4^{38} p. m. Gew. 1394 g. Befinden des Tieres o. B.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,50	3,67	3,76	2,41	0,75

7. Versuch. 9^{13}—11^{13} p. m. Gew. 1393 g. Tier befindet sich wohl, reagiert noch lebhaft.

CO_2	H_2O	CO_2	O_2	R.-Q.
2,43	2,43	2,46	2,40	0,73

18. I. 8. Versuch. 9^{47}—11^{47} a. m. Gew. 1389 g. Tier ist unruhig, dreht sich zweimal aber ohne große Anstrengung im Kasten. Kurz nach Abwiegen läßt Tier Harn. Alb —, Z —, Bilirub. —.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,38	3,92	4,08	2,22	0,78

9. Versuch. 3^{00}—5^{00} p. m. Gew. 1345 g. Befinden des Tieres ist gut.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,37	3,10	3,13	2,34	0,73

10. Versuch. 8^{56}—10^{56} p. m. Gew. 1332 g. Befinden des Tieres o. B.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,29	4,61	4,46	2,45	0,68

19. I. 11. Versuch. 9^{43}—11^{43} a. m. Gew. 1326 g. Tier ist etwas matt, reagiert nicht mehr so lebhaft.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,17	2,66	2,74	2,09	0,75

Nach Versuch wird der Harn abgepreßt. Er ist gallertig, reagiert sauer, zeigt aber keine Spur von Albumen, ebenfalls ist Z —, Bilirubin —.

Nach diesem Versuch wurde die Inanition unterbrochen. Tier bekam Hafer und Rüben zu fressen, es zeigt aber nur geringe Freßlust.

Am Nachmittage zeigt sich Tier sehr apathisch, deshalb neuer Versuch.

12. Versuch. 6^{22}—8^{22} p. m. Gew. 1349 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,03	3,67	4,20	2,50	0,88

20. I. 13. Versuch. 11^{50}—1^{50} a. m. Gew. 1422 g. Tier scheint sich wieder gut erholt zu haben. Die Atmung, die vorher verlangsamt war, ist wieder normal. Appetit ist zunehmend gut.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,00	3,89	4,37	2,52	0,86

Tier ist inzwischen regelmäßig gefüttert worden.

25. I. 14. Versuch. 6^{58}—8^{58} p. m. Gew. 1493 g. Im Kasten läßt Tier Harn.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
5,91	9,00	11,17	3,74	1,15

2. II. Das Tier, das am Morgen noch munter war, wird mittags an eine Wand gelehnt tot gefunden.

Die Sektion ergab:

Haut und Muskulatur sehen sehr anämisch und subikterisch aus.

Herz: Rechtes Herz, besonders Vorhof, prall mit Blutkoageln gefüllt. Das linke Herz relativ leer. Im übrigen wenig verändert.

Lungen: O. B.

Leber: Deutliche Zeichen der Verfettung, teils diffuse, teils fleckige, gelbe Verfärbung. Gallenblase prall gefüllt, fühlt sich hart an, wie mit Steinen gefüllt. Mikrosk.: Verfettung der Leberzellen und geringe Infiltration der Glissonschen Kapsel.

Nieren: Rechts o. B., links etwas verwaschene Rinde. Mark etwas gerötet.

Magen: Mäßig gefüllt, mit Schleim belegt.

Dickdarm: Stark gefüllt. Darm: Im übrigen o. B.

Milz: Etwas vergrößert.

Blase: Gefüllt. Urin zeigt wenig granulierte Zylinder, etwas Eiweiß. kein Bilirubin.

Mikroskopisch wurden die Organe leider nicht alle untersucht. Es wäre dies um so wünschenswerter gewesen, als das Herz makroskopisch nicht wesentlich verändert war, und die Art des Exitus doch den Eindruck

eines plötzlichen Herztodes macht. Auch Meyer (1881) führt in seiner früher erwähnten Arbeit plötzliche Todesfälle bei der Phosphorvergiftung auf Herzlähmung zurück. Die Veränderungen der Leber sind jedenfalls sehr typisch für Phosphorvergiftung und entkräften jeden Einwand gegen die stattgefundene Intoxikation.

Die Werte der Versuchsreihe finden sich in Tabelle VII.

Tabelle VII.

2. Vergiftungsversuchsreihe. (Hunger.)

Kaninchen II.

Tag	Stunde	Gew. des Tieres	Ausscheidung CO_2	Ausscheidung H_2O	Gew.-V.	O_2	Resp.-Quot.	CO_2 pro kg	O_2 pro kg	Bemerkungen
14. I.	12^{10}–2^{10} a. m.	1600	5,12	3,74	5,00	3,86	0,96	3,20	2,41*	Tier ist unruhig
15. I.	8^{41}–10^{41} p. m.	1450	2,87	2,20	2,14	2,93*	0,71	1,98	2,02*	
16. I.	10^{05}—12^{05}	1434	2,97	2,80	2,99	2,78*	0,77	2,07	1,94*	
	12^{30} Vergiftung mit 7,5 mg P. pro kg per os.									
	6^{07}— 8^{07}	1440	2,71	2,70	2,70	2,71	0,72	1,88	1,88	
17. I.	9^{53}—11^{53}	1398	2,46	4,52	4,49	2,49	0,71	1,76	1,78	
	2^{38}— 4^{38}	1394	2,50	3,67	3,76	2,41	0,75	1,79	1,73	
	9^{13}—11^{13}	1393	2,43	2,43	2,46	2,40	0,73	1,74	1,72	
18. I.	9^{47}—11^{47}	1389	2,38	3,92	4,08	2,22*	0,78	1,71	1,59*	
	3^{00}— 5^{00}	1345	2,37	3,10	3,13	2,34	0,73	1,76	1,74	
	8^{56}—10^{56}	1332	2,29	4,61	4,46	2,45	0,68	1,72	1,84	
19. I.	9^{43}—11^{43}	1326	2,17	2,66	2,74	2,09	0,75	1,64	1,58	
	Nach Versuch normale Fütterung.									
	6^{22}— 8^{22}	1349	3,03	3,67	4,20	2,50	0,88	2,25	1,93	
20. I.	11^{50}— 1^{50}	1422	3,00	3,89	4,37	2,52	0,86	2,11	1,77	
25. I.	6^{58}—8^{58} p. m.	1493	5,91	9,00	11,17	3,74	1,15	3,96	2,51	

2. II. Exitus.

Die Tabelle läßt ohne Zweifel eine wesentliche Abweichung von der vorhergehenden Vergiftungsversuchsreihe erkennen. Es ist besonders bemerkenswert, daß bei diesem Tier die Symptome der Nephritis und Urämie gänzlich ausbleiben, so daß wir hier einen unkomplizierten Fall von Phosphorvergiftung vor uns haben, der für unsere späteren Schlußfolgerungen von größter Bedeutung sein muß.

Das Tier II gleicht in seinem Ernährungszustand ganz dem Hungertier der Tabelle IV und zeigt deshalb auch im Stoffwechsel-

ablauf und im Verhalten des respiratorischen Quotienten große Übereinstimmung mit ihm.

Die Gaswerte des ersten und zweiten Tages sind etwas gesteigert durch die abnorme Unruhe des Tieres während der Versuche. Daraus erklärt sich auch das scheinbar tiefe Absinken der Werte am dritten und vierten Tag. Aber trotzdem beobachten wir neben den niedrigsten Werten noch Steigerungen bis zu den Werten des ersten Tages, und der vierte Tag zeigt gegenüber dem dritten Tag keinen weiteren Abfall mehr, obwohl wir niemals auffällige Muskelanstrengungen des Tieres beobachtet haben. Es liegt deshalb der Gedanke an eine geringe Steigerung der Stoffwechselvorgänge durch die Vergiftung nahe. Aber es läßt sich nicht strikte beweisen, weil wir das Verhalten des Tieres nicht konstant beobachtet haben und deshalb eine Steigerung durch Unruhe des Tieres nicht absolut ausschließen können. Deutlich zeigt aber diese Versuchsreihe, wie die Stoffwechselgröße nach neuer Fütterung wieder allmählich zur Norm zurückkehrt und sogar nach achttägiger Fütterung über den Wert hinaussteigt, den das Tier vor dem ersten Hungertage im ersten Versuche zeigte, als es kurz nach der Nahrungsaufnahme untersucht wurde. Trotzdem starb das Tier sieben Tage später mit den typischen Veränderungen der Phosphorvergiftung.

Diese Beobachtungen stehen in direktem Widerspruch zu der Annahme, daß der Phosphor eine Herabsetzung des Oxydationsvermögens hervorrufen kann.

Der respiratorische Quotient im Hunger zeigt in seinem Verlauf eine auffällige Übereinstimmung mit der Tabelle IV (Hunger), er zeigt nur kurze Zeit niedrige Werte und hält sich dann weiterhin mit kleinen Schwankungen um 0,75, wie es dem mäßigen Ernährungszustand des Tieres entspricht. Das Absinken unter 0,70 scheint keine prinzipielle Bedeutung zu haben, weil wir ähnliche Befunde auch in normalen Hungerversuchen verzeichnen konnten.

Nach der Fütterung steigt der Quotient wieder allmählich an, erreicht sogar einen Wert von 1,15, der beweist, daß das Tier die Fähigkeit der Fettsynthese nicht verloren hat.

3. Vergiftungsversuchsreihe (im Hunger).

Kaninchen III.

Kräftiges, gut genährtes Tier von 2280 g Gewicht. Letzte Fütterung 20. I. nachmittags 2 h.

21. I. 1. Versuch. 12^{04}—2^{04} p. m. Gew. 2280 g. Nach Beginn des Versuchs ließ Tier Harn.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,81	6,61	7,04	4,38	0,79

22. I. 2. Versuch. 12^{30}—2^{30} p. m. Gew. 2146 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,16	3,34	3,17	4,32	0,70

3. Versuch. 8^{26}—10^{26} p. m. Gew. 2136 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,89	3,45	3,49	3,85	0,73

23. I. 4. Versuch. 11^{55}—1^{55} a. m. Gew. 2120 g. Im Kasten läßt Tier Harn

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,64	4,49	4,53	3,60	0,73

Harn: Reaktion neutral. Alb —.

5½ h p. m. Vergiftung mit 7,5 mg P pro kg per os.

5. Versuch. 9^{34}—11^{34} p. m. Gew. 2091 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,41	2,84	2,90	3,35	0,74

24. I. 6. Versuch. 2^{05}—4^{05} p. m. Gew. 2082 g. Tier ließ Harn im Kasten während des Versuchs.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,07	4,00	3,93	3,14	0,71

Harn: Reaktion sauer. Alb schwach +.

7. Versuch. 9^{08}—11^{08} p. m. Gew. 2022 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,03	2,96	2,83	3,16	0,69

25. I. 8. Versuch. 9^{54}—11^{54} a. m. Gew. 2018 g. Kurz nach Beginn ließ Tier Harn.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,19	3,51	3,54	3,16	0,73

Harn: Reaktion sauer. Alb schwach +.

9. Versuch. 3^{17}—5^{17} p. m. Gew. 1961 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,04	3,07	3,15	2,96	0,74

10. Versuch. 9^{37}—11^{37} p. m. Gew. 1973 g. Tier zeigt noch keine Störungen im Befinden. Zu Beginn des Versuchs läßt es wieder Harn.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,01	5,10	4,82	3,29	0,66

Harn: Reaktion sauer. Alb + und granulierte Zylinder.

26. I. 11. Versuch. 9^{51}—11^{51} a. m. Gew. 1893 g. Tier zeigt sich etwas apathisch, läßt Harn während des Versuchs.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,88	4,78	4,65	3,01	0,69

Harn: Alb stark +, dazu gekörnte und Epithelzylinder.

12. Versuch. 2^{55}—4^{55} p. m. Gew. 1843 g. Tier ist noch relativ lebhaft, läßt Harn während des Versuchs.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,90	3,98	4,03	2,85	0,74

13. Versuch. 9^{22}—11^{22}. Gew. 1820 g. Apathie und Somnolenz hat etwas zugenommen.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,68	2,52	2,45	2,75	0,71

Nach dem Versuch wurde dem Tier Hafer und Rüben gereicht. Es fraß anfangs mit großer Gier, zeigte aber nach kurzer Zeit keine Neigung mehr.

27. I. Das Tier wurde am Morgen tot gefunden. Die Sektion ergab:

Makrosk.: Starke Nephritis.

Herz: Blaßgelbe Verfärbung.

Leber: Verfettung, sonst nicht wesentlich verändert.

Niere zeigt mikroskopisch in den tubuli contorti trübe Schwellung und Verfettung. Glomeruli stark hyperämisch.

Leber: Die Leberzellen sind erfüllt von kleinen und größeren Fetttröpfchen. Um die Gallengänge geringe, zellige Infiltration. Kleinste kapilläre Blutungen.

Herz: Feinstäubige Verfettung.

Die Werte des Versuches finden sich in Tabelle VIII.

Die Gaswerte zeigen bis zu Anfang des vierten Tages ein konstantes Absinken, von da ab fehlt aber bis zum Ende des sechsten Tages, wenigstens in den relativen Zahlen, jede weitere Tendenz zum Abfallen. Wir beobachten vielmehr auch hier eine allerdings sehr geringe Steigerung gegenüber dem normalen Hungerversuch. Von besonderer Wichtigkeit ist es, daß auch hier bis zum letzten Versuche bedrohliche Symptome der Urämie und agonale Erscheinungen ausblieben.

Der respiratorische Quotient sinkt am zweiten Tage auf 0,70 und zeigt im weiteren Verlauf nicht unbedeutende Schwankungen. Mehrere Male sinkt er unter 0,70, sogar bis zu 0,66 ab. Diese Beobachtung findet zwar auch in den Hungerversuchen ihre Parallelen (cf. Hungerversuch 3).

Tabelle VIII.

3. Vergiftungsversuchsreihe. (Hunger.)

Kaninchen III.

Tag	Stunde	Gew. des Tieres	Ausscheidung CO_2	Ausscheidung H_2O	Gew.-V.	O_2	Resp.-Quot.	CO_2 pro kg	O_2 pro kg	Bemerkungen
21. I.	12^{04}–2^{04} p. m.	2280	4,81	6,61	7,04	4,38	0,79	2,11	1,92	
22. I.	12^{30}— 2^{30}	2146	4,16	3,34	3,17	4,32	0,70	1,94	2,01	
	8^{26}—10^{26}	2136	3,89	3,45	3,49	3,85	0,73	1,82	1,80	
23. I.	11^{55}— 1^{55}	2120	3,64	4,49	4,53	3,60	0,73	1,72	1,70	
	5^{30} Vergiftung mit 7,5 mg P. pro kg per os.									
	9^{34}—11^{34}	2091	3,41	2,84	2,90	3,35	0,74	1,63	1,60	
24. I.	2^{05}— 4^{05}	2082	3,07	4,00	3,93	3,14	0,71	1,47	1,50	Alb schwach +
	9^{08}—11^{08}	2022	3,03	2,96	2,83	3,16	0,69	1,50	1,56	
25. I.	9^{54}—11^{54}	2018	3,19	3,51	3,54	3,16	0,73	1,58	1,56	Alb schwach +
	3^{17}— 5^{17}	1961	3,04	3,07	3,15	2,96	0,74	1,55	1,51	
	9^{37}—11^{37}	1973	3,01	5,10	4,82	3,29	0,66	1,52	1,67	Alb + gran. Zylinder
26. I.	9^{52}—11^{52}	1893	2,88	4,78	4,65	3,01	0,69	1,52	1,59	
	2^{55}— 4^{55}	1843	2,90	3,98	4,03	2,85	0,74	1,57	1,55	
	9^{22}—11^{22}	1820	2,68	2,52	2,45	2,75	0,71	1,47	1,51	
	Exitus in der Nacht.									

4. Vergiftungsversuchsreihe (im Hunger).

Kaninchen IV.

Es handelt sich um ein 1 Jahr altes, kräftiges und gut genährtes Tier mit anscheinend großem Fettvorrat. Gewicht ca. 2½ kg.

Letzte Nahrung 28. V. mittags, Tier hat aber aus Versehen kurz vor Versuch noch wenig gefressen.

Die Stoffwechselversuche sind kombiniert mit N-Bestimmungen. Der Harn wird morgens 10 h abgepreßt.

29. V. 1. Versuch. 10^{54}—12^{54} a. m. Gew. 2493 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,59	8,04	8,41	4,22	0,79

2. Versuch. 5^{05}—7^{05} p. m. Gew. 2474 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,01	5,47	5,86	3,62	0,80

30. V. 3. Versuch. 7^{57}—9^{57} a. m. Gew. 2441 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,63	5,26	5,25	3,64	0,72

10 h a. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 170 ccm. Reaktion neutral. Alb —.

N = 0,6283 g.

4. Versuch. 3^{30}—5^{30} p. m. Gew. 2362 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,41	4,89	4,81	3,49	0,71

31. V. 5. Versuch. 7^{52}—9^{52} a. m. Gew. 2337 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,33	4,71	4,67	3,37	0,71

10 h a. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 250 ccm. Harn etwas gallertig. Reaktion sauer, Alb —.

N = 1,0010 g.

11 h Vergiftung mit 7,5 mg P pro kg per os.

6. Versuch. 4^{29}—6^{29} p. m. Gew. 2348 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,10	4,09	3,94	3,25	0,69

7. Versuch. 9^{13}—11^{13} p. m. Gew. 2342 g. Befinden des Tieres ist wenig verändert.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,27	4,05	4,02	3,30	0,72

1. VI. 8. Versuch. 7^{59}—9^{59} a. m. Gew. 2331 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,09	4,12	3,99	3,22	0,69

10 h a. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 200 ccm. Reaktion sauer. Alb. deutlich +. (NB. Verdünnung.)

N = 1,0248 g.

9. Versuch. 4^{55}—6^{55} p. m. Gew. 2259 g. Tier ist noch relativ lebhaft.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,05	3,70	3,69	3,06	0,72

10. Versuch. 9^{00}—11^{00} p. m. Gew. 2254 g. Tier macht noch lebhafte Abwehrbewegungen.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,05	3,64	3,61	3,08	0,72

2. VI. 11. Versuch. 7^{59}—9^{59} a. m. Gew. 2245 g. Tier reagiert etwas träger, im übrigen ist sein Befinden gut.

10 h a. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 230 ccm. Reaktion sauer. Alb +.

N = 0,7445 g.

Nach dem Abpressen des Harns wurde das Tier einem Nebenversuch unterworfen zur Prüfung der Permeabilität der Gefäße, dessen Durchführung Herr Dr. Zeißler, Assistent am hygienischen Institut, die Liebenswürdigkeit hatte, zu übernehmen.

Zur Prüfung dieser Frage wurde dem Tier in die Randvene des Ohres Tetanusantitoxin eingespritzt. Nach Verlauf von $^1/_2$ Std.

und 1 Std. wurden aus der vena jugularis anter. je 2½ ccm Blut entnommen und in Oxalatlösung aufgefangen.

Die Prüfung auf den Antitoxingehalt des Blutes ergab für den Verlauf von 1 Std. 10% Verlust, während das normale Tier in 1 Std. nur 2½% an dem Antitoxingehalt einbüßt.

12. Versuch. 3^{52}—5^{52} p. m. Gew. 2184 g. Das Tier ist zwar matt, macht aber noch lebhafte Abwehrbewegungen. Die Atmung ist etwas erschwert.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,92	4,18	4,33	2,77	0,76

13. Versuch. 8^{58}—10^{58} p. m. Gew. 2181 g. Tier ist apathisch, macht einen kranken Eindruck.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,62	4,12	4,04	2,70	0,70

3. VI. 14. Versuch. 8^{00}—10^{00}. Gew. 2174 g. Tier ist unruhig, Atmung dyspnoisch.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,54	4,12	4,20	2,46	0,75

10 h a. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 160 ccm. Die Harnmenge ist gering, die Farbe blaß. Reaktion neutral. Alb +.

N = 0,0806 g.

15. Versuch. 2^{59}—4^{59} p. m. Gew. 2161 g. Das Tier ist stark apathisch, zeigt dabei aber große Unruhe. Die Atmung ist schnell und dyspnoisch.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,24	4,55	4,74	2,05	0,79

16. Versuch. 7^{59}—9^{59} p. m. Gew. 2155 g. Tier stark somnolent, fast komatös. Während des Versuchs zeigt es wiederholt krampfartige Bewegungen. Die Atmung ist oberflächlich und setzt zuweilen aus. Tier fühlt sich kalt an.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,08	4,79	4,92	1,95	0,77

Nach dem Versuch wurde dem Tier Wasser und Futter gereicht, es zeigt aber nicht die geringste Neigung zum Fressen. Die krampfartigen Bewegungen nehmen allmählich zu. Bald treten klonische Krämpfe aller Extremitäten mit Opisthotonus auf, die dann in tonische Krämpfe übergehen. Atmung setzt vorübergehend aus. 10 Minuten nach Beendigung des Versuchs erfolgt der Exitus unter Streckkrämpfen.

Sektionsergebnis:

Herz: Ohne auffällige Veränderungen. Mikrosk.: Feinstäubige Verfettung.

Lunge: Stark hyperämisch. Luftröhre und Bronchien sind mit schaumhaltiger Flüssigkeit erfüllt. Auch von der Schnittfläche fließt reichlich kleinschaumige Flüssigkeit ab. Mikrosk.: Keine Zeichen der Entzündung, nur etwas Ödem.

Leber: Zeigt ausgedehnte Verfettung.

Nieren: Rinde beiderseits stark verbreitert, verwaschenes Aussehen.

Magen: Zeigt in der Gegend des Pylorus zahlreiche kleine und größere, schwarz gefärbte Erosionen, die mit einem braunen Hof umgeben sind und sich bis ins Duodenum fortsetzen (submuköse Blutungen).

Darm: O. B.

Blase: Leer.

Die Werte des Versuches sind in Tabelle IX zusammengestellt.

Tabelle IX.

4. Vergiftungsversuchsreihe. (Hunger.)

Kaninchen IV.

Tag	Stunde	Gew. des Tieres	Ausscheidung CO_2	Ausscheidung H_2O	Gew.-V.	O_2	Resp.-Quot.	CO_2 pro kg	O_2 pro kg	N pro kg i. 24 St.	†U-Quot. %
29. V.	10^{54}—12^{54}	2493	4,59	8,04	8,41	4,22	0,79	1,84	1,69		
	5^{05}— 7^{05}	2474	4,01	5,47	5,86	3,62	0,80	1,62	1,46	0,2546	
30. V.	7^{57} – 9^{57}	2441	3,63	5,26	5,25	3,64	0,72	1,49	1,49		
	3^{30}— 5^{30}	2362	3,41	4,89	4,81	3,49	0,71	1,44	1,48	0,4259	
31. V.	7^{52}— 9^{52}	2337	3,33	4,71	4,67	3,37	0,71	1,42	1,44		
	11 h Vergiftung mit 7,5 mg P. pro kg per os.										
	1^{29} 6^{29}	2348	3,10	4,09	3,94	3,25	0,69	1,32	1,38		
	9^{13}—11^{13}	2342	3,27	4,05	4,02	3,30	0,72	1,40	1,41	0,4379	Alb schw. +
1. VI.	7^{59}— 9^{59}	2331	3,09	4,12	3,99	3,22	0,69	1,33	1,38		
	4^{55}— 6^{55}	2259	3,05	3,70	3,69	3,06	0,72	1,35	1,36		
	9^{00}—11^{00}	2254	3,05	3,64	3,61	3,08	0,72	1,35	1,37	0,3415	Alb +
2. VI.	7^{59}— 9^{59}	2245	2,77	3,19	3,11	2,85	0,70	1,23	1,27		
	10—11 Versuch zur Prüfung der Permeabilität der Gefäße.										
	3^{52}— 5^{52}	2184	2,92	4,18	4,33	2,77	0,76	1,34	1,27		
	8^{58}—10^{58}	2181	2,62	4,12	4,04	2,70	0,70	1,20	1,24	0,0374	Alb
3. VI.	8^{00}—10^{00}	2174	2,54	4,12	4,20	2,46	0,75	1,17	1,13		
	2^{59}— 4^{59}	2161	2,24	4,55	4,74	2,05	0,79	1,04	0,95		
	7^{59}— 9^{59}	2155	2,08	4,79	4,92	1,95	0,77	0,97	0,91		

Exitus 10 Min. nach Beendigung des Versuchs.

Auch hier sehen wir in den Stoffwechselwerten eine progressive Abnahme, die bis zum Anfang des fünften Tages durchaus in den Grenzen des normalen Hungerversuches bleibt. Der Nebenversuch mit der geringen Blutentnahme scheint keinen störenden Einfluß auf den Ablauf des Stoffwechsels ausgeübt zu haben, denn die Gaswerte bleiben noch 12 Std. nach der Entnahme auf fast gleicher Höhe. Nach den Untersuchungen von Pembrey und Gürber

war dies auch durchaus wahrscheinlich, die nach weit größeren Blutverlusten keine Beeinflussung der Stoffwechselvorgänge konstatieren konnten.

Sobald aber die Vergiftungssymptome und die Zeichen der Urämie zunahmen, zeigen auch die Gaswerte eine rapide Abnahme, was bei den hochgradigen Organveränderungen (Nephritis und Lungenödem) und den allgemeinen urämischen Störungen begreiflich ist.

Der respiratorische Quotient fällt bald auf 0,71 und behält auch unter der Wirkung der Vergiftung vorwiegend niedrige Werte bei. Erst nahe vor dem Exitus, als das Tier dyspnoische Atmung und schwere Allgemeinstörungen zeigte, tritt eine agonale Steigerung ein.

Die N-Ausscheidung steigt am zweiten Hungertage ziemlich erheblich und hält sich unter dem Einfluß der Vergiftung zunächst auf gleicher Höhe. Sobald aber die Zeichen der Nephritis auftreten, sinkt sie zunächst langsam, dann rapid ab, bis fast auf $^1/_{100}$ der Menge des ersten Tages.

Das läßt sich nur erklären durch die Annahme einer hochgradigen Retention von N-haltigen Substanzen im Körper des Tieres, um so mehr als die Stoffwechselgröße für diese Zeit der Retention auf annähernd normaler Höhe bleibt. Diese Tatsache erklärt auch die Art des Todes, der unter typischen, urämischen Symptomen erfolgte (Somnolenz, Koma, Krämpfe).

Der Harnstoffquotient wurde zwar auch bestimmt, aber seine Werte sind unzuverlässig wegen eines Fehlers in der Bestimmung.

5. Vergiftungsversuchsreihe (im Hunger).

Kaninchen V.

Es handelt sich um das Tier der ersten Hungerreihe, das inzwischen gut gefüttert wurde und nahezu sein Anfangsgewicht wieder erlangt hat. Letzte Fütterung 24. VII. morgens 10 h. Der Harn wird abends 6 h abgepreßt und gesammelt.

24. 7. 1. Versuch. 6^{47}—8^{47} p. m. Gew. 2864 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,67	8,30	8,74	4,23	0,80

25. VII. 6 h. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 450 ccm.

N = 1,6128 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 95,7%.

Reaktion neutral. Alb — Z —.

2. Versuch. 6^{38}—8^{38} p. m. Gew. 2733 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,75	5,57	5,74	3,58	0,76

26. VII. 3. Versuch. 9^{26}—11^{26}. Gew. 2712 g. Tier läßt Harn während des Versuchs.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,84	8,39	8,67	3,56	0,78

Tier nimmt gierig Wasser zu sich.

3 h p. m. Vergiftung mit 7 mg P pro kg per os.

6 h p. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 450 ccm. Reaktion sauer. Alb — Z —.

N = 2,8728 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 95,4%.

4. Versuch. 7^{07}—9^{07} p. m. Gew. 2597 g. Tier verweigert Wasser.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,83	6,81	7,06	3,58	0,77

27. VII. Tier hat in der Nacht Harn gelassen.

5. Versuch. 9^{57}—11^{57} a. m. Gew. 2493 g. Tier ist etwas apathisch.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,49	7,06	7,23	3,32	0,76

6 h p. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 650 ccm (mußte zum Teil mit Fließpapier aufgenommen werden). Reaktion sauer. Alb + Z —.

N = 3,6400 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 95,6%.

6. Versuch. 6^{49}—8^{49} p. m. Gew. 2395 g. Tier ist etwas somnolent, zeigt aber noch keine Symptome des nahenden Todes.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,32	6,08	6,37	3,03	0,79

Nach Versuch nahm Tier reichlich Wasser zu sich.

Am nächsten Morgen wurde das Tier tot gefunden.

Sektionsergebnis:

Das Tier zeigt fast vollständigen Fettmangel, nur im Mesenterium sind kleine Spuren zu erkennen.

Lungen: Beiderseits lufthaltig und o. B. Die kleinen Bronchien enthalten wenig schaumhaltigen Schleim.

Herz: Farbe und Turgor normal. Das rechte Herz ist mit reichlicher Menge geronnenen Blutes gefüllt. Keine erkennbaren Verfettungen. Mikrosk.: Fettfrei und unverändert.

Leber: Zeigt erhebliche Größe. Deutliche Zeichnung der Acini. Farbe hellgrau. Keine Zeichen der Verfettung. Mikrosk.: Herdförmig auftretende, starke, trübe Schwellung, ein Teil der Leberzellen normal. Keine Verfettung.

Nieren: Rinde verbreitert und trübes Aussehen. Mark hyperämisch. Mikrosk.: Trübe Schwellung, kein Fett.

Magen: Gefüllt mit Kot. Schleimhaut o. B.

Darm: O. B.

Blase: Mäßig gefüllt und o. B. Der Harn enthielt reichlich Eiweiß. Er wurde nach Ausfällung des Eiweißes auf seinen Harnstoffquotienten untersucht:

$$\overset{+}{U}.\text{-Q.} = 87{,}5\%.$$

Die Resultate des Versuches sind in Tabelle X eingetragen.

Tabelle X.

5. Vergiftungsversuchsreihe. (Hunger.)

Kaninchen V.

Tag	Stunde	Gew. des Tieres	Ausscheidung CO_2	Ausscheidung H_2O	Gew.-V.	O_2	Resp.-Quot.	CO_2 pro kg	O_2 pro kg	N pro kg i. 24 St.	$\overset{+}{U}$-Quot. %
24. VII.	6^{47}—8^{47} p. m.	2864	4,67	8,30	8,74	4,23	0,80	1,63	1,48	0,5761	95,7
25. VII.	6^{38}—8^{38} p. m.	2733	3,75	5,57	5,74	3,58	0,76	1,37	1,31	1,0720	95,4
26. VII.	9^{26}—11^{26}	2712	3,84	8,39	8,67	3,56	0,78	1,42	1,31		
	3 h p. m. Vergiftung mit 7 mg P. pro kg per os.										
27. VII.	7^{07}— 9^{07}	2597	3,83	6,81	7,06	3,58	0,77	1,47	1,38	1,4590	95,6
	9^{57}—11^{57}	2493	3,49	7,06	7,23	3,32	0,76	1,40	1,33		
	6^{49}— 8^{49}	2395	3,32	6,08	6,37	3,03	0,79	1,39	1,27		87,5
	Exitus in der Nacht.										

Zur Beurteilung der Werte dieses Versuches müssen wir Hungerversuchsreihe 5 zum Vergleich heranziehen, weil es sich in beiden Fällen um Tiere handelt, die nach siebentägiger Inanition im Sommer wieder aufgefüttert wurden.

Wir konstatieren bei beiden auch eine auffallende Übereinstimmung im Verhalten des Gasstoffwechsels. Die relativen Gaswerte bleiben auf fast gleicher Höhe und sinken nur im letzten Versuche ganz unbedeutend ab. Daraus dürfen wir schließen, daß die Verbrennungsgröße unter dem Einfluß des Phosphors keine wesentliche Einschränkung erfuhr.

Die respiratorischen Quotienten halten sich mit geringen Schwankungen auf fast gleicher Höhe. Sie zeigen aber etwas tiefere Werte als Hungerversuch 5, was vielleicht darin seine Ursache hat, daß das Versuchstier über etwas mehr Fett verfügt als Kaninchen VI. Dafür dürfte auch die relativ höhere N-Ausscheidung von Kanin-

chen VI im Hungerversuch 5 sprechen. Aber der Eiweißzerfall überwiegt bei unserem Tier doch so stark, daß der Quotient auf relativer Höhe bleiben mußte.

Die N-Ausscheidung bewegt sich auf beträchtlicher Höhe und erfährt analog dem Hungerversuch 5 am zweiten Tage eine Steigerung bis auf fast das Doppelte des ersten Tages. Während nun im Hungerversuch 5 die N-Menge am dritten Tage auf gleicher Höhe blieb, beobachten wir hier unter dem Einfluß der Vergiftung bei gleichbleibendem respiratorischen Quotienten eine weitere Zunahme bis fast zum Dreifachen des ersten Wertes. Beim Hungerversuch 5 beobachten wir diese weitere Steigerung erst am vierten Tage. Wir können mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit darin einen Hinweis auf eine spezifische Steigerung des Eiweißzerfalls durch den Phosphor erblicken, wie sie von anderen Autoren so oft beobachtet worden ist.

Auffallend ist auch bei diesem Tiere der hochgradige Gewichtsverlust infolge des starken Eiweißzerfalls, daraus erklärt sich auch hier das Verhalten der relativen Gaswerte.

Der Harnstoffquotient zeigt ebenso wie Hungerversuch 5 von Anfang an relativ hohe Werte, die sich mit dem Fortschreiten des Hungers nicht wesentlich ändern. Der Harn aber, der dem Tiere nach dem Tode aus der Blase entnommen wurde, läßt einen deutlichen Abfall des Quotienten erkennen, was mit der bestehenden Nephritis in Zusammenhang zu stehen scheint.

Man hat in der Tat wiederholt bei akuten Nephritiden große Schwankungen und starke Abnahme des relativen Harnstoffgehaltes im Harne beobachtet[1]). Noorden sagt, daß bei Nephritis für den Harnstoff an der Pforte der Niere besondere Erschwerung der Ausscheidung stattzuhaben scheine. Seine Annahme ist uns durchaus erklärlich für akute Glomerulitiden, wie wir sie bisweilen bei Phosphorvergiftung beobachten. Wenn nämlich der Harnstoff vorwiegend im Filtrat der Glomeruli ausgeschieden wird, und die anderen Komponenten, wie Harnsäure und Kreatinin etc., erst in den gewundenen Kanälchen eliminiert werden, so ist es begreiflich, daß bei einer Schädigung des Glomerulus das Ver-

[1]) cf. Noorden, Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels I, S. 984.

hältnis des Harnstoffes zu den anderen Harnelementen sich ändern muß.

Eine Möglichkeit ist allerdings auch nicht von der Hand zu weisen, daß es sich hier um eine Vermehrung abnormer Eiweißspaltungsprodukte, wie Aminosäuren, handelt, die sowohl bei Phosphorvergiftung als auch bei Nephritis bisweilen beobachtet worden sind.

Was an unserem Versuchstier besonders auffällt, ist die Tatsache, daß es schon 1½ Tage nach der Vergiftung erlag, obwohl es dieselbe Menge Phosphor pro kg Körpergewicht bekam, wie die anderen Tiere. Der Schlüssel dazu mag vielleicht in der enormen Steigerung des Eiweißzerfalles infolge großen Fettmangels liegen, so daß bei der bestehenden Nephritis die Erscheinungen der Urämie eine starke Beschleunigung erfuhren. Aber vielleicht bedeutet hier der Mangel eines Fettvorrates auch vielleicht den Ausfall einer spezifischen Schutzfunktion gegenüber dem Phosphor, der den baldigen Exitus herbeiführte. Auf eine nähere Diskussion dieser Frage werden wir an späterer Stelle zurückkommen.

6. Vergiftungsversuchsreihe (im Hunger).

Kaninchen IX.

Es handelt sich um ein sehr kräftiges, gut genährtes Tier mit anscheinend sehr reichem Fettvorrat. Alter ca. 1½ Jahre. Letzte Fütterung am Vorabend des 1. Versuchstages. Der Harn wird abends 6 h abgepreßt und gesammelt.

8. VIII. 1. Versuch. 6^{32}—8^{32} p. m. Gew. 3012 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
5,11	10,29	10,37	5,03	0,73

9. VIII. 2. Versuch. 9^{51}—11^{51} a. m. Gew. 2997 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,91	8,86	9,00	4,77	0,74

6 h p. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 350 ccm. Reaktion neutral. Alb schwach + (Semen?) Z —.

$N = 1{,}0486$ g $\quad \overset{+}{U}.\text{-}Q. = 93{,}6\%$.

3. Versuch. 6^{48}—8^{48} p. m. Gew. 2992 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,62	10,91	10,79	4,74	0,70

10. VIII. 4. Versuch. 12^{33}—2^{33} p. m. Gew. 2977 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,53	8,62	8,72	4,43	0,74

5 h p. m. Vergiftung mit 7 mg P pro kg per os.

6 h p. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 450 ccm. Reaktion sauer. Alb Spur + Z —.

N = 1,0080 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 93,8%.

5. Versuch. 6^{33}—8^{33} p. m. Gew. 3005 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,57	10,86	10,53	4,90	0,67

11. VIII. 6. Versuch. 10^{39}—12^{39} a. m. Gew. 2963 g. Tier verweigert Wasser.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,20	7,56	7,50	4,26	0,71

6 h p. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 350 ccm. Reaktion sauer. Alb Spur Z —.

N = 1,2544 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 95,7%.

7. Versuch. 6^{34}—8^{34} p. m. Gew. 2907 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,10	8,60	8,36	4,34	0,68

12. VIII. 8. Versuch. 9^{55}—11^{55} a. m. Gew. 2874 g. Befinden des Tieres ist gut.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,18	6,33	6,36	4,15	0,73

6 h p. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 300 ccm. Reaktion sauer. Alb — Z —.

N = 1,2264 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 95,9%.

9. Versuch. 6^{58}—8^{58} p. m. Gew. 2855 g. Tier ist noch immer lebhaft.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,03	7,46	7,35	4,14	0,70

13. VIII. 10. Versuch. 11^{24}—1^{24} a. m. Gew. 2832 g. Befinden des Tieres unverändert.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R.-Q.
4,13	5,65	5,63	4,15	0,72

6 h p. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 300 ccm. Reaktion sauer. Alb — Z —.

N = 0,9324 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 96,8%.

11. Versuch. 6^{35}—8^{35} p. m. Gew. 2763 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,89	5,76	5,48	4,17	0,67

14. VIII. 12. Versuch. 10^{08}—12^{08} a. m. Gew. 2743 g. Tier zeigt keine Somnolenz, ist noch relativ munter.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,27	4,75	4,71	4,31	0,72

6 h p. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 360 ccm. Reaktion schwach sauer. Alb + trotz Verdünnung, Z —. Baryt gibt nur geringen Niederschlag (Mangel an Phosphaten).

$$N = 0{,}1613\ g \qquad \overset{+}{U}.\text{-}Q. = 93{,}7\%.$$

13. Versuch. 6^{19}—8^{19} p. m. Gew. 2744 g. Das Tier zeigt geringe Somnolenz.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,08	6,13	5,99	4,22	0,70

15. VIII. 14. Versuch. 10^{32}—12^{32} a. m. Gew. 2722 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,95	4,12	4,07	4,00	0,71

6 h p. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 300 ccm. Reaktion schwach sauer. Alb + Z —. Baryt gibt nur geringen Niederschlag.

$$N = 0{,}3780\ g \qquad \overset{+}{U}.\text{-}Q. = 77{,}7\%.$$

15. Versuch. 6^{29}—8^{29} p. m. Gew. 2722 g. Tier ist etwas mehr apathisch, nimmt aber noch Wasser zu sich.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,10	5,30	5,20	4,20	0,71

16. VIII. 16. Versuch. 10^{05}—12^{05} a. m. Gew. 2706 g. Tier zeigt zunehmende Apathie, nimmt aber noch reichlich Wasser nach Versuch.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,27	4,19	4,28	4,18	0,74

17. Versuch. 3^{47}—5^{47} p. m. Gew. 2717 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,18	4,01	4,13	4,06	0,75

6 h p. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 370 ccm. Reaktion sauer. Alb + Z —.

$$N = 1{,}9891\ g \qquad \overset{+}{U}.\text{-}Q. = 92{,}4\%.$$

Der Hungerzustand des Tieres wurde danach unterbrochen, weil der ansteigende respiratorische Quotient einen vermehrten Eiweißzerfall anzeigte, der das Tier bei der bestehenden Nephritis in Gefahr zu bringen drohte.

In der Erwägung, daß nach den bisherigen Erfahrungen der Fettvorrat für den Ablauf der Vergiftung von großer Bedeutung zu sein schien, hofften wir auch mit künstlicher Fettzufuhr einen therapeutischen Effekt zu erzielen, wenn er auch nur in einer Herabsetzung der N-Ausscheidung und Vermeidung der Urämie bestehen würde. Das Tier wurde mit isodynamen Mengen Olivenöl, dem das erste Mal etwas Kasein und Albumose zugesetzt war, gefüttert; als Zulage bekommt es ganz wenig Grünfutter.

16. VIII. 6½ h. 15 g ol. olivar. in Gummiemulsion mit wenig Kasein und Albumose + Tinct. Uzarae. Darauf trat geringer Durchfall ein, der aber durch eine verstärkte Dosis Uzara gehoben wurde.

17. VIII. Erhielt Tier außer wenig Grünfutter keine Nahrung. Der Harn wurde nicht auf seinen N-Gehalt untersucht, weil er stark mit Kot verunreinigt war. Dagegen wurde für den nächsten Tag eine neue Bestimmung vorbereitet. Am Abend wurde noch ein Stoffwechselversuch angestellt.

18. Versuch. 6^{42}—8^{42} p. m. Gew. 2530 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
5,39	7,21	7,41	5,19	0,75

18. VIII. 19. Versuch. 10^{36}—12^{36} a. m. Gew. 2501 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
5,14	6,70	7,05	4,79	0,78

Tier ist wieder munter, zeigt keine Apathie mehr.

3 h p. m. 10 g ol. olivar. in Emulsion + Tinct. Uzarae.

6 h p. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 250 ccm. Reaktion schwach sauer. Alb + Z —.

$$N = 1{,}9180\ g \qquad \overset{+}{U}.\text{-}Q. = 91{,}2\%.$$

19. VIII. 20. Versuch. 10^{36}—12^{36} a. m. Gew. 2552 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
5,02	7,18	7,39	4,81	0,75

Nach Versuch 10 g ol. olivar. in Emulsion. Harn: Reaktion neutral. Alb + Z —.

20. VIII. 10 g ol. olivar.

21. VIII. 2 × 10 g ol. olivar. Tier ist recht munter und lebhaft, zeigt aber dauernd heiße Ohren (Fieber?).

21. Versuch. 10^{27}—12^{27} a. m. Gew. 2639 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
5,87	8,71	9,22	5,36	0,79

22. Versuch. 8^{29}—10^{29} p. m. Gew. 2749 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
5,58	8,93	9,17	5,34	0,76

22. VIII. 23. Versuch. 10^{50}—12^{50} a. m. Gew. 2735 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
5,19	8,93	9,29	4,83	0,78

Harn: Alb +, aber weniger stark, Z —. Reaktion alkalisch. Tier erhält kein Öl mehr und wird mit Brot und Grünfutter gefüttert.

23. VIII. Harn: Reaktion alkal. Alb schwach + (ohne Verdünnung). Das Tier scheint seine Nephritis gut überstanden zu haben. Es wurde weiterhin zur Prüfung der Glykogenbildung und des Zuckerverbrauchs im Stoffwechsel mit isodynamen Mengen Rohrzucker per Sonde gefüttert. Als Zulage erhält das Tier wenig Hafer und Grünfutter.

12 h morgens erhielt das Tier 20 g Rohrzucker in 50 g Wasser gelöst + Tinct. Uzarae.

24. Versuch. 3^{03}—5^{03} p. m. Gew. 2700 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
5,31	5,99	6,95	4,35	0,88

Harn: Alb schwach +, Z keine Spur.

6 h. 20 g. Rohrzucker per Sonde.

24. VIII. 2 × 20 g. Rohrzucker per Sonde.

25. Versuch. 3^{22}—5^{22} p. m. Gew. 2783 g. Tier ist munter, zeigt immer noch heiße Ohren.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
5,74	8,06	9,10	4,70	0,88

Harn: Reaktion alkal. Alb schwach +, Zucker keine Spur.

25. VIII. 2 × 20 g. Rohrzucker per Sonde.

26. Versuch. 2^{38}—4^{38} p. m. Gew. 2816 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
7,01	10,29	12,05	5,25	0,97

Harn: Alb schwach +, Zucker keine Spur.

Vom 26. VIII. an normale Fütterung. Harn zeigte vom 26. bis 31. VIII.: Alb immer schwach +, Zucker immer —.

30. VIII. 27. Versuch. 10^{44}—12^{44}. Gew. 2700 g. Tier ist munter, Ohren fühlen sich heiß an.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
5,32	7,33	8,20	4,45	0,83

Harn: Vom 1. bis 26. IX: Alb stets —, nur an 3 Tagen schwach + (Semen oder Blut?), Zucker stets —.

Der Harnstoffquotient wurde bei eiweißfreiem Harn noch dreimal bestimmt und ergab

14. IX.: 95,2% 16. IX.: 92,6% 19. IX.: 95,5%.

Zweimal wurde Blut im Urin beobachtet. Im Sediment fanden sich dann kleine, rote Stippchen, die sich als Konglomerate von Blutkörperchen erwiesen und nur von Blutungen in Niere oder Blase herrühren konnten.

2. IX. 28. Versuch. 4^{04}—6^{04} p. m. Gew. 2807 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
5,93	7,33	8,52	4,74	0,90

14. IX. 29. Versuch. 3^{44}—5^{44} p. m. Gew. 2725 g. Tier zeigt keine Krankheitssymptome mehr. Alb. ist aus dem Harn vollständig verschwunden. Appetit ist sehr gut. Nur die Ohren fühlen sich noch immer heiß an.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
5,75	6,20	7,36	4,59	0,91

27. IX. 30. Versuch. 1^{26}—3^{26} p. m. Gew. 2972 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
7,62	8,24	10,30	5,56	0,99

Das Tier scheint die Vergiftung ohne Schaden überstanden zu haben, obwohl es deutliche Zeichen der Intoxikation gezeigt hat. Es lebte noch bis 1. 11. und wurde gelegentlich eines Blutdruckversuches getötet. Die Werte des Blutdruckes zeigten dabei ganz normale Höhe.

Die Sektion ergab:

Herz: o. B. Sowohl makro- als mikroskopisch.

Leber: Stark vergrößert mit auffälliger Zeichnung. Sie macht den Eindruck einer pathologischen Veränderung.

Mikrosk.: Ausgedehnte Verfettung der Kapillarendothelien (Kupferschen Sternzellen), die aber nicht mit der Phosphorvergiftung in Beziehung zu stehen scheint, weil sie sich auch in normalen Zuständen findet (starke Fettassimilation). Die Leberzellen selbst sind ganz frei von Fett, an ihrem Protoplasma fällt nur eine ausgesprochene Granulierung auf.

Nieren: Makrosk.: o. B. Mikrosk.: Frei von Fett, nur ganz schwache, trübe Schwellung an einzelnen gewundenen Kanälchen.

Der Sektionsbefund liefert uns mithin keine sicheren Anhaltspunkte für die stattgefundene Intoxikation, wie man es auch fast drei Monate nach der Vergiftung nicht anders erwarten konnte. Immerhin liegen in dem Auftreten der Nephritis, den deutlichen Störungen des Allgemeinbefindens, sichere Hinweise dafür, daß der Phosphor wirklich zur Wirkung kam. Ferner deutet die mehrmals auftretende Hämaturie auf eine starke Alteration der Gefäßwände hin, wie sie für Phosphorvergiftung spezifisch ist.

Die Resultate dieses Versuches sind für die Zeit der Inanition in Tabelle XIa, für die Zeit der künstlichen oder normalen Fütterung in Tabelle XIb eingetragen.

Der Versuch bietet uns infolge seiner langen Dauer und seiner Mannigfaltigkeit eine Fülle von interessanten Tatsachen. Er ist für unsere spezielle Fragestellung über die Wirkung des Phosphors auf den Gasstoffwechsel besonders wertvoll, weil er ohne letale Organschädigungen und ohne agonale Erscheinungen zu Ende geführt werden konnte.

Wenn wir zunächst die Untersuchungsergebnisse im Hungerzustand auf Tabelle XIa betrachten, so finden wir eine auffallende Abweichung von allen bisherigen Versuchen. Die Verbrennungsgröße nimmt unmittelbar nach der Intoxikation nicht unerheblich zu und zeigt weiterhin nur eine ganz unbedeutende Abnahme

Tabelle XIa.

6. Vergiftungsversuchsreihe. (Hunger.)

Kaninchen IX.

Tag	Stunde	Gew. des Tieres	Ausscheidung CO_2	Ausscheidung H_2O	Gew.-V.	O_2	Resp.-Quot.	CO_2 pro kg	O_2 pro kg	N pro kg i. 24 St.	$\dot{U}$-Quot. %
8. VIII.	6^{32}—8^{32} p. m.	3012	5,11	10,29	10,37	5,03	0,73	1,70	1,67	0,3494	93,6
9. VIII.	9^{51}—11^{51}	2997	4,91	8,86	9,00	4,77	0,74	1,64	1,59		
	6^{48}— 8^{48}	2992	4,62	10,91	10,79	4,74	0,70	1,54	1,58	0,3376	93,8
10. VIII.	12^{33}— 2^{33}	2977	4,53	8,62	8,72	4,43	0,74	1,52	1,49		
	5 h p. m. Vergiftung mit 7 mg P. pro kg per os,										
	6^{33}— 8^{33}	3005	4,57	10,86	10,53	4,90	0,67	1,52	1,63	0,4240	95,7
11. VIII.	10^{39}—12^{39}	2963	4,20	7,56	7,50	4,26	0,71	1,42	1,44		
	6^{34}— 8^{34}	2907	4,10	8,60	8,36	4,34	0,68	1,41	1,49	0,4276	95,9
12. VIII.	9^{55}—11^{55}	2874	4,18	6,33	6,36	4,15	0,73	1,45	1,44		
	6^{58}— 8^{58}	2855	4,03	7,46	7,35	4,14	0,70	1,41	1,45	0,3310	96,8
13. VIII.	11^{24}— 1^{24}	2832	4,13	5,65	5,63	4,15	0,72	1,46	1,47		
	6^{35}— 8^{35}	2763	3,89	5,76	5,48	4,17	0,67	1,41	1,51	0,0586	93,7
14. VIII.	11^{08}— 1^{08}	2743	4,27	4,75	4,71	4,31	0,72	1,56	1,57		
	6^{19}— 8^{19}	2744	4,08	6,13	5,99	4,22	0,70	1,49	1,54	0,1386	77,7
15. VIII.	10^{32}—12^{32}	2722	3,95	4,12	4,07	4,00	0,71	1,45	1,47		
	6^{29}— 8^{29}	2722	4,10	5,30	5,20	4,20	0,71	1,51	1,54		
16. VIII.	10^{05}—12^{05}	2706	4,27	4,19	4,28	4,18	0,74	1,58	1,54	0,7352	92,4
	3^{47}— 5^{47}	2717	4,18	4,01	4,13	4,06	0,75	1,54	1,49		

Nach Versuch künstliche Fütterung. Vgl. Tabelle XIb.

oder hält sich sogar vorwiegend auf der Höhe des ersten und zweiten Tages vor der Vergiftung. Dabei ist zu betonen, daß wir nicht ein einziges Mal bei dem Versuchstier Störungen durch abnorme Unruhe beobachtet haben. Wir können zwar die Möglichkeit einer Versuchsstörung nicht unbedingt ausschließen, weil wir das Tier während des Versuches nicht konstant beobachtet haben. Immerhin läßt sich nicht leugnen, daß dieses konstant abweichende Verhalten der Gaswerte mit Wahrscheinlichkeit auf eine spezifische Stoffwechselsteigerung hinweist.

Der respiratorische Quotient sinkt am zweiten Tage auf 0,70 und verharrt bis zum Ende des siebenten Hungertages auf niedrigen Werten. Erst am achten Hungertag beginnt er wieder allmählich zu steigen, als Ausdruck dafür, daß der Fettvorrat nahezu aufgebraucht ist und das Organeiweiß schon vermehrt in Zerfall

gerät. Der Verlauf der respiratorischen Quotienten zeigt keine Abweichungen von dem Verhalten des normalen Hungerversuchs 3.

Die N-Ausscheidung hält sich am ersten und zweiten Hungertage auf fast gleicher Höhe und steigt erst am dritten Tage unter dem Einfluß des Phosphors etwas an, aber die Steigerung verläuft durchaus in den Grenzen der Norm. Am fünften Tage sinkt die N-Menge wieder mäßig, ohne daß die Zeichen einer Nierenschädigung vorhanden sind. Sobald sich aber die Nephritis etabliert hat, sehen wir eine beträchtliche Abnahme, als Zeichen einer starken Retention. Das weitere Ansteigen aber am siebenten und achten Tage beweist uns aber, daß die Folgen der Nierenschädigung leicht überstanden wurden. Ob wir die hohen Zahlen des achten und zehnten Tages als spezifische Steigerung des Eiweißzerfalls oder vielmehr als die Nachwirkung der Retention zu deuten haben, läßt sich schwer entscheiden.

Der Harnstoffquotient zeigt schon am ersten Tage eine relative Höhe und steigt mit dem Fortschreiten der Inanition und unter dem Einfluß der Vergiftung ziemlich erheblich an. Beim Eintritt der Retention sinkt er wie im V.V. 5 auffallend tief ab, erhebt sich aber wieder bis fast zur Norm, sobald die Bedingungen für die Ausscheidung wieder günstiger geworden sind. Wenn der Quotient auch am achten und zehnten Tage seine frühere Höhe nicht mehr erreicht, so können wir doch nicht daraus eine spezifische Wirkung der Vergiftung erschließen, weil wir die Folgen der Nephritis und der Retention nicht ganz ausschließen können.

Die Tabelle XIb mit der künstlichen und normalen Fütterung zeigt uns, daß die Gaswerte wieder weit über das frühere Niveau hinaussteigen, und das beweist uns, daß durch die Wirkung des Phosphors keine Hemmung der Oxydationsvorgänge eingetreten sein kann. Unter der künstlichen Ölfütterung beobachten wir fast durchweg höhere O_2-Werte als unter anderen Bedingungen, und es hat den Anschein, als ob der Fettzerfall unter dem Einfluß der Vergiftung gesteigert sei, wenn wir nicht eine spezifisch stoffwechselsteigernde Wirkung der reichlichen Fettzufuhr annehmen wollen. Wenn der respiratorische Quotient unter der Ölfütterung noch relativ hohe Werte beibehält, so ist das wohl darauf zurück-

Tabelle XIb.

6. Vergiftungsversuchsreihe bei künstlicher und normaler Fütterung.

Kaninchen IX.

Tag	Stunde	Gew. des Tieres	Ausscheidung CO_2	Ausscheidung H_2O	Gew.-V.	O_2	Resp.-Quot.	CO_2 pro kg	O_2 pro kg	N pro kg i. 24 St.	$\frac{+}{-}$ U-Quot. %
16. VIII.	6 h künstl. Fütterung mit 15 g ol. olivar. u. etwas Albumose u. Kasein.										
17. VIII.	6^{42}—8^{42} p. m.	2530	5,39	7,21	7,41	5,19	0,75	2,13	2,05	0,7625	91,2
18. VIII.	10^{36}—12^{36}	2501	5,14	6,70	7,05	4,79	0,78	2,06	1,92		
	3 h 10 g ol. oliv. und wenig Grünfutter.										
19. VIII.	10^{36}—12^{36}	2552	5,02	7,18	7,39	4,81	0,75	1,97	1,88	—	—
19. VIII.	5 h 10 g ol. olivar. und wenig Grünfutter.										
20. VIII.	5 h 10 g » » » » »										
21. VIII.	5 h 2 × 10 g ol. oliv. « » »										
21. VIII.	10^{27}—12^{27}	2639	5,87	8,71	9,22	5,36	0,79	2,22	2,03		
21. VIII.	8^{29}—10^{29}	2749	5,58	8,93	9,17	5,34	0,76	2,03	1,94	—	—
22. VIII.	10^{50}—12^{50}	2735	5,19	8,93	9,29	4,83	0,78	1,90	1,77		
23. VIII.	künstliche Fütterung mit 40 g Rohrzucker u. wenig Hafer u. Grün.										
23. VIII.	3^{03}— 5^{03}	2700	5,31	5,99	6,95	4,35	0,88	1,99	1,61	—	—
24. VIII.	2 × 20 g Rohrzucker per Sonde.										
24. VIII.	3^{22}— 5^{22}	2783	5,74	8,06	9,10	4,70	0,88	2,06	1,69	—	—
25. VIII.	2 × 20 g Rohrzucker per Sonde.										
25. VIII.	2^{38}— 4^{38}	2816	7,01	10,29	12,05	5,25	0,97	2,49	1,86		—
26. VIII.	normale Fütterung.										
30. VIII.	10^{44}-12^{44} a. m.	2700	5,32	7,33	8,20	4,45	0,83	1,97	1,65		—
2. IX.	4^{04}—6^{04} p. m.	2807	5,93	7,33	8,52	4,74	0,90	2,11	1,69	—	—
14. IX.	3^{44}— 5^{44}	2725	5,75	6,20	7,36	4,59	0,91	2,11	1,68	—	95,2
16. IX.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	92,6
19. IX.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	95,5
27. IX.	1^{26}— 3^{26}	2972	7,62	8,24	10,30	5,56	0,99	2,56	1,87	—	—

zuführen, daß durch die geringe Beilage von Grünfutter auch noch geringe Mengen Zucker mitverbrannt werden. Das gereichte Grünfutter war aber bei weitem nicht imstande, den Stoffwechselbedarf des Tieres zu decken, und so können wir mit aller Sicherheit annehmen, daß das Phosphortier das Fett nicht nur gut assimilierte, sondern auch gut verbrannt hat.

Unter der künstlichen Zuckerfütterung bleibt die Stoffwechselgröße auf mäßiger, aber doch normaler Höhe. Der respiratorische

Quotient steigt, der Änderung des Verbrennungsmaterials entsprechend, ziemlich hoch an. Trotz der hohen Zuckermengen. die das Tier täglich bekam, beobachten wir niemals auch nur eine Andeutung von Glykosurie. Alle Tatsachen deuten mit Sicherheit darauf hin, daß der Verbrauch des Zuckers im Stoffwechsel des Phosphortieres keine wesentlichen Störungen erfährt. Auch bei normaler Fütterung bewegt sich die Stoffwechselgröße in normalen Grenzen.

Die Harnstoffquotienten, die wir später bei normaler Fütterung bestimmten, zeigen relativ hohe Werte, wie sie Stupel (1910) nur bei vorwiegender Eiweißfütterung und im Hunger findet. Jedenfalls beweisen sie uns, daß das Tier keine abnormen Mengen von Eiweißspaltungsprodukten, wie Leucin und Tyrosin etc., ausscheidet, die man bisweilen bei der Phosphorvergiftung beobachtet hat.

Man könnte gegen die Richtigkeit unserer Schlußfolgerung den Einwand machen, daß es bei dem Tiere überhaupt nicht zur Intoxikation gekommen ist, weil wir die Resorption des Phosphors nicht in der Hand hatten. Demgegenüber müssen wir betonen, daß die stattgefundene Resorption mehr als wahrscheinlich ist, weil wir nicht den geringsten Durchfall nach der Vergiftung beobachtet haben, und die Darmbewegung durch die Uzaratinktur sehr verlangsamt wird. Dazu lassen die tatsächlich beobachtete Nephritis mit N-Retention und die Störungen des Allgemeinbefindens keinen Zweifel an der Intoxikation. Wenn das Tier die Vergiftung so leicht überstand, so wird das sicher seinen besonderen Grund haben. Es ist keineswegs unwahrscheinlich, daß der enorme Fettreichtum, wie wir ihn bei keinem anderen Tiere beobachtet haben, für den Ablauf der Vergiftung von entscheidender Bedeutung war. Auf diese Tatsache werden wir erst später zurückkommen und näher eingehen.

7. Vergiftungsversuchsreihe (im Hunger).

Kaninchen X.

Es handelt sich um ein 11 Monate altes Tier von mäßig gutem Ernährungszustand. Letzte Nahrung am Morgen des Versuchstages. Der Harn wird abends 6¼ h abgepreßt und gesammelt.

8. VIII. 1. Versuch. 8^{57}—10^{57} p. m. Gew. 2054 g. Tier dreht sich im Kasten während des Versuchs.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,06	4,81	5,28	3,59	0,82

9. VIII. 2. Versuch. 12^{21}—2^{21} p. m. Gew. 2103 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,66	6,98	7,07	3,57	0,74

6¼ h. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 350 ccm. Reaktion neutral. Alb — Z —.

N = 1,0682 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 94,0%.

3. Versuch. 9^{12}—11^{12} p. m. Gew. 2064 g. Tier nahm reichlich Wasser zu sich.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,46	6,28	6,29	3,45	0,73

10. VIII. 4. Versuch. 10^{08}—12^{08}. Gew. 2053 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,17	5,02	5,01	3,18	0,72

5½ h p. m. Vergiftung mit 7 mg P pro kg per os.

6¼ h p. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 350 ccm. Reaktion sauer. Alb — Z —.

N = 1,1172 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 94,3%.

5. Versuch. 8^{57}—10^{57} p. m. Gew. 2043 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,18	5,05	5,01	3,22	0,71

11. VIII. 6. Versuch. 1^{03}—3^{03} p. m. Gew. 2044 g. Tier ist noch munter.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,91	4,34	4,24	3,01	0,70

6¼ h. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 350 ccm. Reaktion sauer. Alb — Z —.

N = 1,2740 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 94,2%.

7. Versuch. 8^{56}—10^{56} p. m. Gew. 1959 g. Tier zeigt geringe Somnolenz, reagiert aber noch lebhaft.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,84	4,37	4,24	2,97	0,69

12. VIII. 8. Versuch. 12^{19}—2^{19} p. m. Gew. 1955 g. Tier ist noch relativ lebhaft.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,86	3,53	3,57	2,82	0,73

6¼ h p. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 350 ccm. Reaktion sauer. Alb + (schwache Trübung) Z —.

N = 1,0976 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 95,9%.

9. Versuch. 9^{23}—11^{23} p. m. Gew. 1892 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,60	3,76	3,75	2,61	0,72

13. VIII. 10. Versuch. 1^{44}—3^{44} p. m. Gew. 1879 g. Tier zeigt zunehmende Somnolenz.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,10	3,45	3,52	2,03	0,75

6 h p. m. Tier befindet sich in komatösem Zustand, bald treten klonische und vorwiegend tonische Krämpfe auf. Atmung wird zusehends kleiner und langsamer und setzt zuweilen aus.

6¼ h. Exitus.

Der Harn wurde noch nach dem Tode abgepreßt und mit dem spontan gelassenen aufgefüllt auf 360 ccm. Reaktion neutral, Aussehen blaß. Alb + Z —.

$$N = 0{,}4435\ g \qquad \overset{+}{U}.\text{-}Q. = 80{,}0\%.$$

Die Totenstarre war bereits nach 1 Stunde komplett.

Sektionsergebnis:

Das Tier zeigt fast völligen Fettmangel, nur im Mesenterium finden sich noch kleine Spuren.

Herz: Rechtes Herz stark mit ungeronnenem Blut gefüllt, linkes Herz leer. Das Myokard zeigt blaßgelbe Farbe. Mikrosk.: Starke Fettdegeneration des linken Ventrikels.

Lungen: In den Unterlappen finden sich Hypostasen. Von der Schnittfläche läßt sich wenig schaumhaltige Flüssigkeit auspressen.

Leber: Deutliche Verfettung. Mikrosk.: In fast allen Acinis feinkörnige Verfettung der Leberzellen.

Magen: Mit Kot gefüllt. Am Pylorus mehrere schwarzbraune Flecken (submuköse Blutungen). Keine typischen Erosionen.

Darm und Milz: o. B. Im Mesenterium fällt die starke Füllung der Venen auf.

Nieren: Vergrößert und marmoriertes Aussehen. Rinde stark verbreitert mit kleinen Blutungen durchsetzt. Mark hyperämisch. Mikrosk.: Tubuli contorti herdförmig im Zustand trüber Schwellung, wenig Fettdegeneration. Henlesche Schleifen in großer Ausdehnung verfettet. In Glomeruluskapillaren einzelne hyaline Thromben.

Am Psoas findet sich eine kleine subseröse Blutung.

Die Resultate des Versuches finden sich in Tabelle XII.

Die Gaswerte zeigen auch hier wieder eine fast gleichmäßige Abnahme bis zum fünften Tage, ohne vom normalen Hungerversuch wesentlich abzuweichen. Erst als die agonalen Symptome zunehmen, sehen wir ein rapides Absinken.

Der respiratorische Quotient fällt langsam ab auf niedrige Werte und steigt erst im letzten Versuche wieder an (agonale Steigerung). Im allgemeinen zeigt er keine wesentlichen Abweichungen von der Norm.

Tabelle XII.

7. Vergiftungsversuchsreihe. (Hunger.)

Kaninchen X.

Tag	Stunde	Gew. des Tieres	Ausscheidung CO_2	Ausscheidung H_2O	Gew.-V.	O_2	Resp.-Quot.	CO_2 pro kg	O_2 pro kg	N pro kg i. 24 St.	+ U-Quot. %
8. VIII.	8^{57}–10^{57} p. m.	2054	4,06	4,81	5,28	3,59*	0,82	1,98	1,75	0,5150	94,0
9. VIII.	12^{21}–2^{21} p. m.	2103	3,66	6,98	7,07	3,57	0,74	1,74	1,70		
	9^{12}–11^{12} p. m.	2064	3,46	6,28	6,29	3,45	0,73	1,68	1,67	0,5439	94,3
10. VIII.	10^{08}—12^{08}	2053	3,17	5,02	5,01	3,18	0,72	1,54	1,55		
	$5^1/_2$ h Vergiftung mit 7 mg P. pro kg per os.										
	8^{57}—10^{57}	2043	3,18	5,05	5,01	3,22	0,71	1,56	1,58	0,6323	94,2
11. VIII.	1^{03}— 3^{03}	2044	2,91	4,34	4,24	3,01	0,70	1,42	1,47		
	8^{56}—10^{56}	1959	2,84	4,37	4,24	2,97	0,69	1,45	1,52	0,5672	95.9
12. VIII.	12^{19}— 2^{19}	1955	2,86	3,53	3,57	2,82	0,73	1,46	1,44		
	9^{23}—11^{23}	1892	2,60	3,76	3,75	2,61	0,72	1,37	1,38	0,2352	80,0
13. VIII.	1^{44}— 3^{44}	1879	2,10	3,45	3,52	2,03	0,75	1,12	1,08		
	$6^1/_4$ h Exitus.										

Die N-Ausscheidung steigt am zweiten Tage mäßig an. Unter dem Einfluß der Vergiftung nimmt sie zwar etwas stärker zu, aber durchaus in den Grenzen des normalen Hungertieres. Wir können deshalb in dieser Steigerung keine spezifische Wirkung des Phosphors sehen.

Sobald die Zeichen der Nephritis auftreten, sinkt die N-Menge und mit ihr der Harnstoffquotient, der vorher die für den Hunger charakteristische Höhe gezeigt hatte.

12. Vergiftungsversuchsreihe (im Hunger).

Kaninchen XII.

Es handelt sich um ein kleines, ca. 5 Monate altes Tier, das aber einen guten Ernährungszustand zeigt. Letzte Fütterung 3 Stunden vor dem 1. Versuch, um zu prüfen, wie hoch der normale Stoffwechsel über dem Hungerstoffwechsel liegen kann. Der Harn wird um 3 h p. m. abgepreßt.

3. X. 1. Versuch. 4^{39}—6^{39} p. m. Gew. 2016 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
5,10	7,00	7,96	4,14	0,89

4. X. 2. Versuch. 10^{53}—12^{53} a. m. Gew. 1976 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,86	4,00	4,36	3,50	0,80

3 h p. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 250 ccm. Reaktion neutral. Alb — Z —.

N = 0,8890 g. $\overset{+}{U}$.-Q. = 90,6%.

3. Versuch. 3^{32}—5^{32} p. m. Gew. 1931 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,66	4,02	4,30	3,38	0,78

5. X. 4. Versuch. 10^{36}—12^{36} p. m. Gew. 1903 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,28	3,73	3,85	3,16	0,75

3 h p. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 300 ccm. Reaktion sauer. Alb — Z —.

N = 0,9492 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 92,9%.

6. X. 5. Versuch. 10^{41}—12^{41} p. m. Gew. 1867 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,06	3,23	3,27	3,02	0,73

3 h p. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 300 ccm. Reaktion sauer. Alb — Z —.

N = 1,0080 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 93,7%.

3¼ h p. m. Vergiftung mit 4 mg P pro kg. Das Tier wurde mit einer geringeren Phosphormenge vergiftet, um die toxische Wirkung abzuschwächen und den Tod möglichst weit hinauszuschieben.

6. Versuch. 4^{57}—6^{57} p. m. Gew. 1854 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,14	3,60	3,63	3,11	0,73

7. Versuch. 7^{41}—9^{41} p. m. Gew. 1850 g. Tier dreht sich einmal im Kasten.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,06	3,06	3,05	3,07	0,72

7. X. 8. Versuch. 11^{23}—1^{23} a. m. Gew. 1839 g. Befinden des Tieres o. B.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,90	3,57	3,58	2,89	0,73

3 h p. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 300 ccm. Reaktion sauer. Alb schwach + Z —.

N = 1,1760 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 97,0%.

9. Versuch. 3^{22}—5^{22}. Gew. 1793 g. Tier befindet sich anscheinend gut.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,65	3,52	3,41	2,76	0,69

8. X. 10. Versuch. 11^{05}—1^{05} a. m. Gew. 1786 g. Tier zeigt geringe Somnolenz und träge Reaktion. Es verweigert Wasser.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,85	2,93	2,99	2,79	0,74

3 h p. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 350 ccm. Reaktion sauer. Alb schwach + Z —.

N = 1,1858 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 98,1%.

11. Versuch. 3^{58}—5^{58} p. m. Gew. 1764 g. Tier dreht sich im Kasten.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,88	3,58	3,54	2,92	0,71

9. X. 12. Versuch. 10^{42}—12^{42} a. m. Gew. 1756 g. Tier zeigt zunehmende Apathie, läßt Harn im Kasten.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,52	3,64	3,64	2,52	0,72

3 h p. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 350 ccm. Reaktion sauer. Alb + Z —.

N = 0,9506 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 90,2%.

13. Versuch. 3^{30}—5^{30} p. m. Gew. 1688 g. Tier ist stark somnolent, zeigt aber noch Neigung zum Fressen.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,19	3,87	4,02	2,04	0,78

10. X. Tier ist morgens ½8 h angeblich unter Krämpfen eingegangen.

Sektion ergab:

Herz: Zeigt schlaffen Tonus und blasse Farbe. Unter dem Endokard sind deutlich Verfettungen zu erkennen.

Lungen: Normale Farbe und wenig verändert. Bronchien enthalten schaumigen Schleim.

Leber: Zeigt ein buntes Aussehen, das Bild der akuten Stauung kombiniert mit starker Verfettung.

Nieren: Vergrößert. Rinde stark verbreitert. Auf graugelbem Grunde erkennt man kleine rote Punkte (hyperämische Glomeruli). Mark entzündlich gerötet.

Magen: Zahlreiche große und kleine Erosionen von braunem Hof umgeben (submuköse Blutungen).

Darm und Milz: o. B. Mesenterialvenen stark gefüllt.

Im Psoas subseröses Hämatom.

Blase enthält wenig trüben Urin.

Die Werte des Versuches sind in Tabelle XIII zusammengestellt.

Die Stoffwechselgröße erfährt am ersten Tage eine ganz erhebliche Abnahme, was begreiflich ist, da der erste Versuch drei Stunden nach einer reichlichen Fütterung angestellt wurde. Im weiteren Verlauf zeigen die Gaswerte bis zum Ende des sechsten Hungertages auch unter dem Einfluß der Vergiftung keine auffallende Abweichung vom Verhalten des normalen Hungertieres.

Tabelle XIII.

12. Vergiftungsversuchsreihe. (Hunger.)

Kaninchen XII.

Tag	Stunde	Gew. des Tieres	Ausscheidung CO_2	Ausscheidung H_2O	Gew.-V.	O_2	Resp.-Quot.	CO_2 pro kg	O_2 pro kg	N pro kg i. 24 St.	$\frac{+}{U}$-Quot. %
3. X.	4^{39}—6^{39} p. m.	2016	5,10	7,00	7,96	4,14	0,89	2,53	2,05	0,4503	90,6
4. X.	10^{53}-12^{53} a. m.	1976	3,86	4,00	4,36	3,50	0,80	1,95	1,77		
	3^{32}— 5^{32}	1931	3,66	4,02	4,30	3,38	0,78	1,90	1,75	0,4980	92,9
5. X.	10^{36}—12^{36}	1903	3,28	3,73	3,85	3,16	0,75	1,72	1,66		
6. X.	10^{41}—12^{41}	1867	3,06	3,23	3,27	3,02	0,73	1,64	1,62	0,5394	93,7
	$3^1/_4$ h Vergiftung mit 4 mg P. pro kg per os.										
	4^{57}— 6^{57}	1854	3,14	3,60	3,63	3,11	0,73	1,69	1,68		
	7^{41}— 9^{41}	1850	3,06	3,06	3,05	3,07	0,72	1,65	1,66	0,6413	97,0
7. X.	11^{23}— 1^{23}	1839	2,90	3,57	3,58	2,89	0,73	1,58	1,57		
	3^{22}— 5^{22}	1793	2,65	3,52	3,41	2,76	0,69	1,48	1,54	0,6661	98,1
8. X.	11^{05}— 1^{05}	1786	2,85	2,93	2,99	2,79	0,74	1,60	1,56		
	3^{58}— 5^{58}	1764	2,88	3,58	3,54	2,92*	0,71	1,63*	1,66*	0,5476	90,2
9. X.	10^{42}—12^{42}	1756	2,52	3,64	3,64	2,52	0,72	1,44	1,44		
	3^{30}— 5^{30}	1688	2,19	3,87	4,02	2,04	0,78	1,30	1,21		

10. VI. 8 h a. m. Exitus.

Erst im letzten Versuche, als wir schon eine starke Störung des Allgemeinbefindens beobachteten, sehen wir eine stärkere Abnahme der O_2-Aufnahme, die aber die Grenzen der Norm nicht wesentlich überschreitet.

Die respiratorischen Quotienten weichen in keiner Weise von dem normalen Hungerversuch ab. Nur der letzte Versuch bringt wieder eine agonale Steigerung.

Die N-Ausscheidung steigt an den ersten drei Tagen mäßig, der Norm entsprechend, an. Unter dem Einfluß der Vergiftung zeigt sie am vierten Tage eine stärkere Zunahme unter gleichzeitigem starkem Ansteigen des Harnstoffquotienten. Man könnte vielleicht hierin eine spezifische Steigerung des Eiweißzerfalls unter der Wirkung des Phosphors erblicken. Aber die N-Zunahme ist doch relativ gering und findet durchaus seine Analogie in dem Hungerversuch 3. Wir können deshalb auch in diesem Falle nicht mit Sicherheit den Einfluß der Inanition ausschließen.

Mit der Zunahme der nephritischen Erscheinungen fällt die N-Menge mäßig ab, mit ihr der Harnstoffquotient als Zeichen einer erschwerten Harnstoffexkretion. Am siebenten Tage konnte leider keine Bestimmung ausgeführt werden, aber es ist anzunehmen, daß sie eine erhebliche Retention ergeben hätte, weil das Tier unter urämischen Erscheinungen starb.

Auffallend sind die hohen Werte des Harnstoffquotienten nach der Vergiftung. Sie beweisen uns, daß der Harnstoff auch während der Vergiftung den größten Anteil an der N-Ausscheidung hat, und daß abnorme Eiweißzerfallsprodukte, soweit sie in Alkoholäther unlöslich sind, sehr zurücktreten müssen.

Im folgenden sollen zwei Versuchsreihen beschrieben werden, die an Kaninchen bei normaler Fütterung ausgeführt wurden. Wir hofften, daß es uns gelingen würde, die Tiere durch gleichmäßige Fütterung annähernd in einem Stoffwechselgleichgewicht zu erhalten. Es erwies sich aber als eine Utopie, weil die Tiere unter der Einwirkung des Phosphors wenig Freßlust zeigten, so daß der Stoffwechsel sich dem der Inanition näherte. Trotzdem scheinen sie uns aber durchaus nicht ungeeignet, dem Zweck unserer Untersuchungen zu dienen. Auf die Bestimmung der N-Ausscheidung wurde verzichtet wegen der großen Schwankungen bei normaler Fütterung. Die Versuche werden stets vor der Nahrungsaufnahme angestellt.

8. Vergiftungsversuchsreihe (normale Fütterung).

Kaninchen VIII.

Es handelt sich um das Tier der 4. Hungerreihe, das inzwischen gut gefüttert wurde und mehr als sein Anfangsgewicht wieder erlangt hatte. Es erhielt täglich annähernd die gleiche Menge Hafer und Grünfutter.

22. VIII. 1. Versuch. 6^{12}—8^{12} p. m. Gew. 2340 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,46	5,86	6,53	3,79	0,85

23. VIII. 2. Versuch. 10^{06}—12^{06} a. m. Gew. 2181 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,79	4,10	4,63	3,26	0,84

3. Versuch. 6^{21}—8^{21} p. m. Gew. 2228 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,67	5,27	6,09	3,85	0,88

Harn: Reaktion alkal. Alb — Z —.

24. VIII. 4. Versuch. 10^{19}—12^{19} a. m. Gew. 2143 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,61	4,61	5,01	3,21	0,81

Harn: Alb — Z —.

4¾ h p. m. Vergiftung mit 7 mg P pro kg per os.

5. Versuch. 6^{35}—8^{35} p. m. Gew. 2259 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
5,09	6,19	7,16	4,12	0,89

25. VIII. 6. Versuch. 9^{44}—11^{44} a. m. Gew. 2185 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,25	4,44	5,19	3,50	0,88

Harn: Reaktion alkal. Alb + Z —.

7. Versuch. 6^{11}—8^{11}. Gew. 2220 g. Tier verweigert jede Nahrung.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,65	4,62	5,08	3,19	0,83

26. VIII. 8. Versuch. 12^{12}—2^{12} p. m. Gew. 2128 g. Tier zeigt starke Somnolenz, die Atmung ist stark dyspnoisch.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,57	3,84	3,91	2,50	0,74

Harn: Alb stark + Z —. Reaktion alkal.

Nach Versuch ist das Tier fast komatös und fühlt sich kalt an (Kollapstemperatur). Es zeigt Opisthotonus und sehr erschwerte Atmung (Typus uraemicus). Da die Tiere, die zum zweitenmal auf Inanition gesetzt wurden, eine erhebliche Vermehrung des Eiweißzerfalls zeigten, so vermuteten wir auch hier die Ursache des frühen Auftretens der urämischen Symptome in einer Erhöhung des Eiweißstoffwechsels durch den Hunger. Wir hofften deshalb den Zustand des Tieres, wie bei dem Tier des 5. Hungerversuchs, durch künstliche Fütterung mit Fett und Zucker wieder zu heben.

4 h p. m. Tier erhielt 5 g ol. olivar. und 15 g Zucker und wenig Na_2CO_3 per Sonde.

Darauf zunehmende Besserung. Jede stärkere Anstrengung rief aber wieder eine Dekompensation der Atmung hervor. Der Opisthotonus verschwand und das Tier richtete sich wieder auf. Die Atmung blieb aber angestrengt (langsames Inspirium, kurzes Exspirium).

9. Versuch. 5^{08}—7^{08}. Gew. 2194 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,53	3,70	3,99	2,24	0,82

Das Tier starb ca. 1 Stunde nach Versuch.

9½ h war Totenstarre schon komplett.

Der Harn der Blase enthielt reichlich Albumen und große Mengen granulierter Zylinder.

Sektionsergebnis:

Herz: Rechtes Herz stark mit ungeronnenem Blut gefüllt. Linkes Herz ist leer. Farbe ist blaß. Unter dem Endokard deutlich Verfettungen zu erkennen.

Lungen: Zeigen mehrere hämorrhagische Herde. Der Bronchialbaum zeigt teilweise schaumhaltige, blutige Flüssigkeit, die auch aus Mund und Nase geflossen ist (sekundär durch postmortalen Meteorismus). Mikrosk.: Hämorrhagien in manchen Alveolengruppen ohne Entzündung und Ödem.

Leber: Diffuse Verfettung mit Blutungen durchsetzt. Mikrosk.: Feinkörnige Verfettung, fleckweise auftretend.

Nieren: Äußerlich marmoriertes Aussehen. Rinde verbreitert und gelbes Aussehen mit kleinen Hämorrhagien. Mark stark hyperämisch. Mikrosk.: Nierenrinde und Henlesche Schleifen zeigen feinkörnige Verfettung.

Magen und Darm sind stark meteoristisch gebläht (postmortale Zuckergärung). Die Magenschleimhaut zeigt typische, braunschwarze Erosionen. Die Venen des Splanchnikusgebietes sind stark überfüllt.

Die Resultate des Versuchs sind in Tabelle XIV zusammengestellt.

Tabelle XIV.

8. Vergiftungsversuchsreihe (bei normaler Fütterung).

Kaninchen VIII.

Tag	Stunde	Gew. des Tieres	Ausscheidung CO_2	Ausscheidung H_2O	Gew.-V.	O_2	Resp.-Quot.	CO_2 pro kg	O_2 pro kg	Bemerkungen
22. VIII.	6^{12}— 8^{12}	2340	4,46	5,86	6,53	3,79	0,85	1,91	1,62	
23. VIII.	10^{06}—12^{06}	2181	3,79	4,10	4,63	3,26	0,84	1,74	1,50	
	6^{21}— 8^{21}	2228	4,67	5,27	6,09	3,85	0,88	2,10	1,70	
24. VIII.	10^{19}—12^{19}	2143	3,61	4,61	5,01	3,21	0,81	1,68	1,50	
	$4^{3}/_{4}$ h Vergiftung mit 7 mg P. pro kg per os.									
	6^{35}— 8^{35}	2259	5,09	6,19	7,16	4,12	0,89	2,25	1,82	
25. VIII.	9^{44}—11^{44}	2185	4,25	4,44	5,19	3,50	0,88	1,95	1,60	Alb + Tier verweig. jede Nahr.
	6^{11}— 8^{11}	2220	3,65	4,62	5,08	3,19	0,83	1,64	1,44	
26. VIII.	12^{12}— 2^{12}	2128	2,57	3,84	3,91	2,50	0,74	1,21	1,17	Starke Somnolenz, dyspnoische Atmg.
	Nach Versuch künstliche Fütterung mit ol. olivar. und Zucker.									
	5^{03}— 7^{03}	2194	2,53	3,70	3,99	2,24	0,82	1,15	1,02	
	ca. 8 h Exitus.									

Die Gaswerte zeigen vor der Vergiftung gleichmäßig wiederkehrende Schwankungen, was sich dadurch erklärt, daß die Abendversuche ca. sechs Stunden, die Morgenversuche ca. zwölf Stunden nach der letzten Fütterung angestellt wurden. Im Anschluß an die Vergiftung tritt eine ziemlich erhebliche Steigerung des Stoffwechsels ein, die aber nur kurze Zeit anhält. Die weiteren Werte lassen sich schwer beurteilen, weil sie durch die hinzutretende

Inanition kompliziert werden. Gegen Ende erkennen wir unter den Zeichen des Kollapses und der Dyspnoe, die vermutlich durch die zahlreichen Hämorrhagien in der Lunge veranlaßt ist, eine begreifliche Abnahme der Stoffwechselgröße, die auch durch künstliche Fütterung mit Fett und Zucker nicht mehr gehoben werden konnte. Der respiratorische Quotient ist unter dem Einfluß der hinzutretenden Inanition mäßig gesunken, er steigt aber nach der künstlichen Fütterung wieder mäßig an, als Zeichen, daß der zugeführte Zucker in geringer Menge mitverbrannt wurde.

9. Vergiftungsversuchsreihe (normale Fütterung).

Kaninchen XI.

Es handelt sich um ein ca. 8 Monat altes Tier von sehr mäßigem Ernährungszustand. Das Tier erhält täglich annähernd dieselbe Menge Hafer und Grünfutter.

22. VIII. 1. Versuch. 8^{33}—10^{33} p. m. Gew. 2163 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,26	5,68	6,32	3,62	0,85

23. VIII. 2. Versuch. 12^{32}—2^{32} a. m. Gew. 2146 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,91	4,81	5,10	3,62	0,78

3. Versuch. 8^{47}—10^{47} p. m. Gew. 2197 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,30	5,53	6,04	3,79	0,82

24. VIII. Harn: Reaktion alkal. Alb — Z —.

4. Versuch. 12^{46}—2^{46} p. m. Gew. 2109 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,91	4,71	5,16	3,46	0,82

Harn: Alb — Z —.

$4^3/_4$ h p. m. Vergiftung mit 7 mg P. pro kg per os.

5. Versuch. 9^{00}—11^{00} p. m. Gew. 2203 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,05	4,49	5,09	3,45	0,85

Nach Versuch Grünfutter, Hafer wird verweigert.

25. VIII. 6. Versuch. 12^{08}—2^{08} p. m. Gew. 2219 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,16	3,87	4,06	2,97	0,77

Tier verweigert jede Nahrung.

Harn: Reaktion alkal. Alb + Z —.

7. Versuch. 8^{36}—10^{36} p. m. Gew. 2059 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,02	4,29	4,34	2,97	0,74

26. VIII. Um die N-Ausscheidung herabzudrücken und dadurch die Nephritis günstig zu beeinflussen, wird das Tier künstlich gefüttert mit 7 g ol. olivar. und 5 g Dextrin und 15 g Rohrzucker.

8. Versuch. 2^{38}—4^{38} p. m. Gew. 2112 g. Tier ist noch relativ munter.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,90	3,93	4,90	2,93	0,96

9. Versuch. 7^{31}—9^{31} p. m. Gew. 2109 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,47	4,00	5,34	3,13	1,03

27. VIII. 11 h Fütterung mit 5 g ol. olivar. in Gummiemulsion und 20 g Rohrzucker.

10. Versuch. 11^{29}—1^{29} a. m. Gew. 2078 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,26	4,94	5,59	2,61	0,90

Tier ist wenig apathisch, verweigert noch immer die Nahrung.

Harn vom 26. VIII. Alb stark + Z —, wenig granulierte Zylinder. Am 27. VIII. nachmittags Harn: Alb +, aber weniger reichlich als zuvor, Z —.

11. Versuch. 6^{11}—8^{11} p. m. Gew. 1958 g. Vor Versuch zeigt sich das Tier somnolent.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,48	3,89	4,56	2,81	0,90

Nach Versuch nahm Tier reichlich Wasser zu sich. Es sitzt zusammengekauert im Kasten und zeigt nur schwache Reaktion.

28. VIII. Am Morgen wird das Tier tot gefunden. Es hat noch spontan Harn gelassen. Er zeigt in mäßiger Menge Zucker und Eiweiß und wenig granulierte Zylinder.

Sektionsbefund:

Herz: Rechtes Herz stark gefüllt, linkes Herz bis auf kleine Gerinnsel leer. Die Farbe ist blaß ins Gelbliche spielend. Unter dem Endokard mehrere kleine Blutungen. Mikrosk.: Reichliche Herde von stark verfetteten Muskelfasern. Die Aorta ascendens zeigt ein altes atheromatöses Geschwür.

Lungen: Überall lufthaltig. Die Bronchien sind rechts teilweise mit feinem Schaum erfüllt. Von der Schnittfläche der rechten Lunge fließt schaumhaltige Flüssigkeit ab.

Leber: Deutlich ausgeprägte allgemeine Verfettung. Mikrosk.: Hochgradige, feintropfige Verfettung. Glissonsche Kapsel zeigt vermehrte Zellanhäufung (Bindegewebszellen und Lymphozyten).

Nieren: Rinde geschwollen, Mark hyperämisch. Mikrosk.: Starke trübe Schwellung der gewundenen Kanälchen, wenig Fettablagerung.

Magen: Mit Grünfutter gefüllt. Die Schleimhaut zeigt zahlreiche kleine und größere braungesäumte Erosionen, die zum Teil von entzündlichem Hofe umgeben sind.

Darm: Zeigt im unteren Teil des Ileum stark entzündliche Rötung.

Die Zahlen des Versuches sind in Tabelle XV eingetragen.

Tabelle XV.

9. Vergiftungsversuchsreihe (bei normaler Fütterung).

Kaninchen XI.

Tag	Stunde	Gew. des Tieres	Ausscheidung CO_2	Ausscheidung H_2O	Gew.-V.	O_2	Resp.-Quot.	CO_2 pro kg	O_2 pro kg	Bemerkungen
22. VIII.	8^{33}–10^{33} p. m.	2163	4,26	5,68	6,32	3,62	0,85	1,97	1,67	
23. VIII.	12^{32}— 2^{32}	2146	3,91	4,81	5,10	3,62	0,78	1,82	1,69	
	8^{47}—10^{47}	2197	4,30	5,53	6,04	3,79	0,82	1,96	1,73	
24. VIII.	12^{46}— 2^{46}	2109	3,91	4,71	5,16	3,46	0,82	1,85	1,64	
	$4^{3}/_{4}$ h Vergiftung mit 7 mg P. pro kg per os.									
	9^{00}—11^{00}	2203	4,05	4,49	5,09	3,45	0,85	1,84	1,57	Tier verweigert Hafer
25. VIII.	12^{08}— 2^{08}	2219	3,16	3,87	4,06	2,97	0,77	1,42	1,34	Tier verweigert jedes Futter. Alb +
	8^{36}—10^{36}	2059	3,02	4,29	4,34	2,97	0,74	1,47	1,44	
26. VIII.	11 h Fütterung mit 7 g ol. olivar., 5 g Dextrin und 15 g Zucker.									
26. VIII.	2^{38}— 4^{38}	2112	3,90	3,93	4,90	2,93	0,96	1,85	1,39	
	7^{31}— 9^{31}	2109	4,47	4,00	5,34	3,13	1,03	2,12	1,48	
27. VIII.	11 h Fütterung mit 5 g ol. olivar. und 20 g Zucker.									
27. VIII.	11^{29}— 1^{29}	2078	3,26	4,94	5,59	2,61	0,90	1,57	1,26	
	6^{11}— 8^{11}	1958	3,48	3,89	4,56	2,81	0,90	1,78	1,43	
	Exitus in der Nacht.									

Die Gaswerte bleiben bis zur Vergiftung, von geringen Schwankungen abgesehen, auf annähernd gleicher Höhe. Sobald aber das Tier unter dem Einfluß der Vergiftung keine Nahrung mehr zu sich nimmt, sinkt der Stoffwechsel der Karenz entsprechend ziemlich erheblich ab. Durch die künstliche Fütterung mit Fett und Zucker gelingt es aber, die Verbrennungsgröße wieder zu heben oder auf gleicher Höhe zu halten, wenn auch nicht zur Norm zurückzuführen. Es ist natürlich schwer, aus den Zahlen Schlüsse zu ziehen, weil man nicht weiß, ob die Assimilation der zugeführten Nahrungsstoffe ausreichte, um das Nahrungsdefizit voll zu decken. Die hochgradigen Veränderungen des Darmes und des Magens machen es in der Tat sehr wahrscheinlich, daß die Verdauung sehr darniederlag. Trotzdem muß aber der Zucker auffallend gut assimiliert worden sein, wie es der eklatante Anstieg des respiratorischen Quotienten beweist. Der hohe Quotient von 1,03 deutet sogar darauf hin, daß geringe Reduktionsvorgänge durch Neubildung

von Fett stattgefunden haben müssen. Trotz der großen Zuckermenge, die wir verfütterten, haben wir während des Lebens niemals Spuren von Zucker im Harn beobachtet. Erst der Harn, der in der Agone gelassen wurde, zeigt mäßigen Zuckergehalt, was aber bei dem Nachlassen aller Organfunktionen begreiflich ist.

Der Versuch spricht ebenso wie V.V. 6 dafür, daß das Phosphortier wohl imstande ist, auch reichliche Mengen Zucker zu assimilieren und in seinem Stoffwechsel zu verbrauchen.

Im folgenden sollen zwei Versuchsreihen dargestellt werden, die an Kaninchen bei künstlicher Fütterung mit Fett bzw. Zucker angestellt wurden. Es handelt sich in beiden Fällen um Tiere, die bereits einen Hungerversuch überstanden haben. Wir mußten infolgedessen analog dem H.V. 5 und V.V. 5 eine erhebliche Vermehrung des Eiweißzerfalls erwarten, die den Tod bei ev. eintretender Nephritis sehr beschleunigt hätte.

Deshalb versuchten wir durch künstliche Fütterung mit N-freien Nahrungsmitteln die N-Ausscheidung möglichst herabzusetzen. Zugleich wollten wir erneut prüfen, ob das Phosphortier imstande sei, Fett und Zucker ausreichend zu verbrauchen.

Die nötigen Fett- und Zuckermengen wurden natürlich nach dem Gesetz der Isodynamie berechnet und in entsprechenden Mengen zugeführt. Täglich wird noch eine kleine Zulage von Grünfutter gegeben. Bis zum Beginn der Vergiftung werden die Tiere mit Grünfutter allein gefüttert.

10. Vergiftungsversuchsreihe

bei künstlicher Fütterung mit ol. olivar. + wenig Zucker.

Es handelt sich um das Kaninchen VI, das zum 2. und 5. Hungerversuch diente und inzwischen wieder gut aufgefüttert wurde.

29. VIII. 1. Versuch. 6^{23}—8^{23} p. m. Gew. 3160 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
6,96	8,17	9,69	5,44	0,92

30. VIII. 2. Versuch. 1^{05}—3^{05}. Gew. 3093 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
5,09	5,73	6,14	4,68	0,79

Harn: Alb schwach +, Z —. Reaktion alkal.

6 h p. m. Vergiftung mit 7 mg P. pro kg. Darauf 20 g ol. olivar in Gummiemulsion und 5 g Rohrzucker per Sonde.

Harn: Reaktion alkal. Alb schwach + Z —.

3. Versuch. 6^{40}—8^{40} p. m. Gew. 3129 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
7,43	10,42	11,10	6,75	0,80

Die Respirationskammer war gegen Ende des Versuchs stark mit Wasser beschlagen. Das Tier war stark echauffiert, fühlte sich feucht an und zeigte stark beschleunigte Atmung.

31. VIII. 11 h. Fütterung mit 10 g ol. olivar. und 5 g Rohrzucker per Sonde.

4. Versuch. 12^{48}—2^{48} p. m. Gew. 3115 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
6,32	6,48	7,53	5,27	0,87

5¼ h. 10 g ol. olivar. und 5 g Rohrzucker per Sonde.

5. Versuch. 6^{14}—8^{14} p. m. Gew. 3248 g.

CO_1	H_1O	G.-V.	O_1	R. Q.
7,11	5,62	7,04	5,69	0,90

In der Nacht hat das Tier reichlich Harn gelassen. Alb stark + Z —. Reaktion alkal.

1. IX. 9¼ h. 10 g ol. olivar. und 5 g Zucker per Sonde.

6. Versuch. 10^{02}—12^{02} a. m. Gew. 3145 g. Tier zeigt geringen Durchfall.

CO_1	H_1O	G.-V.	O_1	R. Q.
4,51	4,80	5,40	3,91	0,83

Harn: Alb stark +, reichlich granulierte Zylinder, Zucker —. Reaktion neutral.

7. Versuch. 4^{37} p. m. Gewicht 3047 g. Tier ist vor Versuch stark somnolent. Es fühlt sich kalt an. Atmung ist verlangsamt und angestrengt. Bisweilen beobachtet man kurze, krampfartige Bewegungen. Das Tier starb bald nach Beginn des Versuchs. Die Atmung wurde zusehends langsamer und kleiner.

Sektionsbericht:

Herz: Die Vorhöfe überfüllt mit flüssigem Blut, desgleichen der rechte Ventrikel. Linke Ventrikel ist leer und sehr kräftig. Die Farbe des Herzens ist blaßgelb. Unter dem Endokard deutliche Verfettungen. Mikroskopisch: Starke Verfettung des Myokards.

Lungen: Bild eines hochgradigen Lungenödems. Trachea und Bronchien mit schaumhaltiger, blutiger Flüssigkeit gefüllt.

Leber: Sehr brüchig. Geringe Verfettung. Mikrosk.: Fleckweise feinkörnige Verfettung.

Nieren: Marmoriertes Aussehen. Rinde hochgradig geschwollen und verbreitert, von gelbgrauer Farbe mit zahlreichen Hämorrhagien. Glomeruli stark hyperämisch. Mikrosk.: Zahlreiche Hämorrhagien und feinkörnige Verfettung der tub. contorti. Henlesche Schleifen verfettet. Glomeruli hyperämisch.

Mesenterialvenen sind stark mit Blut gefüllt.

Magen: Stark gefüllt, er zeigt typische schwarze Erosionen.

Die Muskulatur des Psoas: Makrosk.: Bleich opakes Aussehen, mikroskopisch: Ganz unverändert.

Die Werte des Versuches sind in Tabelle XVI zusammengestellt.

Tabelle XVI.

10. Vergiftungsversuchsreihe (bei künstlicher Fütterung mit ol. olivar. und Zucker).

Kaninchen VI.

Tag	Stunde	Gew. des Tieres	Ausscheidung CO_2	Ausscheidung H_2O	Gew.-V.	O_2	Resp.-Quot.	CO_2 pro kg	O_2 pro kg	Bemerkungen
29. VIII.	6^{23}— 8^{23}	3160	6,96	8,17	9,69	5,44	0,92	2,20	1,72	
30. VIII.	1^{05}— 3^{05}	3093	5,09	5,73	6,14	4,68	0,79	1,65	1,51	
	6 h Vergiftung mit 7 mg P. pro kg qer os; darauf 20 g ol. olivar. und 5 g Zucker per Sonde.									
	6^{40}— 8^{40}	3129	7,43	10,42	11,10	6,75	0,80	2,37	2,16	
31. VIII.	11 h u. 5 h Fütterung mit je 10 g ol. oliv. und 5 g Zucker.									
31. VIII.	12^{48}— 2^{48}	3115	6,32	6,48	7,53	5,27	0,87	2,03	1,69	
	6^{14}— 8^{14}	3248	7,11	5,62	7,04	5,69	0,90	2,19	1,75	Alb stark +
I. IX.	$9^1/_4$ h Fütterung mit 10 g ol. oliv. und 5 g Zucker.									
1. IX.	10^{02}—12^{02}	3145	4,51	4,80	5,40	3,91	0,83	1,43	1,24	
	4^{37}—5^{30} Tier stirbt während des Versuchs.									Starke Somnolenz u. Kollapstemper

Die Stoffwechselgröße zeigt erhebliche Schwankungen im Verlaufe des Versuches. In die Augen springt aber die enorme Steigerung der Gaswerte unmittelbar nach der Vergiftung und das starke Absinken nahe vor dem Auftreten von agonalen Erscheinungen. Wie die starke Zunahme des Stoffwechsels im dritten Versuche zu erklären ist, ist schwer zu sagen. Wir haben auch schon im V.V. 6 nach der künstlichen Ölfütterung immer höhere Verbrennungswerte gesehen als bei normaler Fütterung. Wenn man auch für den normalen Stoffwechsel keine spezifische stoffwechselsteigernde Eigenschaft der Fett- und Kohlehydratfütterung beimißt, so ist es doch immerhin denkbar, daß die Verbrennung unter dem Einfluß des Phosphors gesteigert ist. Aber diese Steigerung kann auch andere Ursachen haben und weil wir sie wiederholt in unmittelbarem Anschluß an die Vergiftung beobachtet haben, werden wir später darauf zurückkommen. Unser Versuch beweist uns wenigstens, daß das Fett gut assimiliert und verbraucht wurde und im-

stande war, die Verbrennungsgröße auf normaler, ja übernormaler Höhe zu halten. Wenn wir den Stoffwechsel im sechsten Versuch absinken sehen, so erklärt sich das einfach daraus, daß mit der Zunahme der nephritischen Symptome und bei den schweren Organschädigungen die Assimilation der zugeführten Nahrung erheblich sank und agonale Störungen im Anzuge sind. Die respiratorischen Quotienten zeigen hohe Werte, was durch die Beimischung von 5 g Zucker begreiflich wird.

Die künstliche Fütterung scheint auf den Ablauf der Vergiftung keinen wesentlichen Einfluß gehabt zu haben, das Tier starb ebenfalls wie Tier V in V.V. 5, zwei Tage nach der Vergiftung. Ob es uns gelungen ist, die N-Ausscheidung herabzudrücken, können wir leider nicht kontrollieren, immerhin war es möglich, daß das Nachlassen der Assimilation wieder eine neue Steigerung des Eiweißzerfalls bewirkt und dadurch die Urämie beschleunigt hat. Wir dürfen wohl mit Sicherheit aus dem Versuche schließen, daß die künstliche Fütterung mit Fett nicht imstande ist, die Funktion eines bereits vorhandenen Fettvorrates in der Vergiftung zu ersetzen.

11. Vergiftungsversuchsreihe

bei künstlicher Fütterung mit Rohrzucker.

Es handelt sich um das Tier der 3. Hungerversuchsreihe, Kaninchen VII, das inzwischen gut aufgefüttert wurde.

29. VIII. 1. Versuch. 8^{44}—10^{44} p. m. Gew. 2856 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,70	8,71	9,31	4,10	0,83

30. VIII. 2. Versuch. 3^{33}—5^{33} p. m. Gew. 2848 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,10	5,59	5,95	3,74	0,79

6 h p. m. Vergiftung mit 7 mg P. pro kg per os, darauf 20 g Rohrzucker in Lösung per Sonde.

3. Versuch. 9^{49}—11^{49} p. m. Gew. 2908 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,24	5,89	6,38	3,75	0,82

31. IX. 10½ h a. m. 20 g Rohrzucker per Sonde.

11 h. Harn: Alb schwach + Z —. Reaktion alkal.

4. Versuch. 3^{24}—5^{24} p. m. Gew. 2744 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
5,96	7,26	8,74	4,48	0,96

6 h p. m. 20 g Rohrzucker per Sonde.

5. Versuch. 8^{37}—10^{37} p. m. Gew. 2775 g. Tier ist etwas apathisch, zeigt wenig Neigung zu Grünfutter.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
5,22	5,59	7,10	3,71	1,02

In der Nacht Harn: Alb stark + Z —. Reaktion alkal.

1. IX. 10 h a. m. 20 g Zucker per Sonde. Das Tier ist etwas benommen, es nimmt kein Futter mehr, macht aber keinen schwerkranken Eindruck.

6. Versuch. 12^{34}—2^{34} p. m. Gew. 2728 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,32	5,63	6,50	3,45	0,91

Harn: Alb stark + Zucker —. Granulierte Zylinder in ungeheurer Menge, sie stellen förmliche Ausgüsse der Harnkanälchen dar.

5 h. 20 g Zucker per Sonde.

7. Versuch. 6^{03}—8^{03} p. m. Gew. 2722 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,99	6,13	6,85	3,27	0,88

Das Tier zeigte nach dem Versuch keine bedrohlichen Symptome. Es wurde aber am nächsten Morgen tot gefunden.

Harn vor dem Tode spontan gelassen, enthielt reichlich Eiweiß und Zucker. Auch der Harn in der Blase zeigte Alb + Z +.

Die Leber des Tieres wurde ca. 5—10 Stunden nach dem Tode auf Glykogen untersucht. Es fand sich zwar kein hochgradiger Vorrat, aber in Anbetracht des längst erfolgten Todes eine relativ so ansehnliche Menge von Glykogen, daß wir wohl zu dem Schlusse berechtigt sind, daß die Phosphorleber die Fähigkeit, Glykogen aufzubauen, nicht gänzlich verloren hat.

Die Sektion ergab:

Herz: Rechtes Herz stark mit Blutkoageln gefüllt. Unter dem Endokard kleinste Blutungen. Das Myokard ist kräftig entwickelt. Aorta ascendens zeigt zwei alte atheromatöse Herde. Mikrosk.: Myokard ganz frei von Fett.

Lungen: Auf der rechten Lunge mehrere Hämorrhagien. Die Bronchien mit kleinschaumigem Schleim gefüllt. Die linke Lunge zeigt zwei derbe, graugelbe Knötchen (Tuberkel?).

Leber: Ist sehr brüchig, glykogenhaltig. Mikrosk.: Unverändert, keine Verfettung.

Nieren: Nicht wesentlich verändert. Rinde mäßig geschwollen, Mark hyperämisch. Mikrosk.: Nicht verändert.

Magen: Gefüllt mit Grünfutter. Schleimhaut mit zähem Schleim belegt, zeigt sehr kleine Erosionen, die braun gesäumt sind.

Darm: o. B. Dickdarm: Mit gashaltiger Flüssigkeit gefüllt.

Es fanden sich noch relativ reichlich Fett im Mesenterium, in der Nierenkapsel und unter dem Epikard, trotzdem fehlen die typischen Verfettungen der Organe.

Die Zahlen des Versuches sind in Tabelle XVII zusammengestellt.

Tabelle XVII.

11. Vergiftungsversuchsreihe (bei künstl. Fütterung mit Zucker).

Kaninchen VII.

Tag	Stunde	Gew. des Tieres	Ausscheidung CO_2	Ausscheidung H_2O	Gew.-V.	O_2	Resp.-Quot.	CO_2 pro kg	O_2 pro kg	Bemerkungen
29. VIII.	8^{44}–10^{44} p. m.	2856	4,70	8,71	9,31	4,10	0,83	1,65	1,44	
30. VIII.	3^{33}— 5^{33}	2848	4,10	5,59	5,95	3,74	0,79	1,44	1,31	
	6 h p. m. Vergiftung mit 7 mg P. pro kg per os; darauf 20 g Rohrzucker per Sonde.									
	9^{49}—11^{49}	2908	4,24	5,89	6,38	3,75	0,82	1,46	1,29	
31. VIII.	10 h u. 6 h je 20 g Rohrzucker per Sonde.									
31. VIII.	3^{24}— 5^{24}	2744	5,96	7,26	8,74	4,48	0,96	2,17	1,63	Alb +
	8^{37}—10^{37}	2775	5,22	5,59	7,10	3,71	1,02	1,88	1,34	
1. IX.	10 h u. 5 h je 20 g Rohrzucker per Sonde.									
1. IX.	12^{34}— 2^{34}	2728	4,32	5,63	6,50	3,45	0,91	1,58	1,26	Alb stark +
	6^{03}— 8^{03}	2722	3,99	6,13	6,85	3,27	0,88	1,47	1,20	geringe Somnolenz
	Exitus in der Nacht.									

Die Stoffwechselwerte zeigen auch hier, wie sich erwarten ließ, beträchtliche Schwankungen; sie beweisen aber deutlich, daß die künstliche Zuckerfütterung wohl imstande war, den Stoffwechsel während der Vergiftung auf normaler Höhe zu halten. Ein erhebliches Absinken der Gaswerte, das wir als eine spezifische Einschränkung der Oxydationsvorgänge deuten könnten, findet sich überhaupt nicht. Im vierten Versuche beobachten wir sogar eine erhebliche Steigerung der Verbrennungsgröße. Aber diese Zunahme steht zu isoliert und findet in den anderen Versuchen zu wenig Analogien, als daß wir daraus eine spezifische Stoffwechselsteigerung ableiten könnten. Wir können dazu auch nicht mit Sicherheit eine Versuchsstörung seitens des Tieres ausschließen.

Der respiratorische Quotient weist in seinem Ansteigen darauf hin, daß vorwiegend Kohlehydrate im Stoffwechsel verbrannt werden, er steigt sogar über 1 hinaus als Zeichen einer geringen Reduktion der Kohlehydrate zu Fett.

Trotz der großen Mengen Zucker, die wir dem Tiere zuführten, beobachten wir bis kurz vor dem Tode niemals auch nur eine Spur von Glykosurie. Der Glykogennachweis in der Leber beweist uns in Übereinstimmung mit den Untersuchungen Neubauers, daß das Phosphortier den Aufbau des Glykogens nicht völlig eingebüßt hat.

Alle Tatsachen sprechen dafür, daß das Tier den Rohzucker bis nahe vor dem Tode auffallend gut assimilierte, und daß der Zuckerstoffwechsel in der Vergiftung keine wesentlichen Störungen erfuhr.

Sehr bemerkenswert ist im Sektionsbefund das vollständige Fehlen von Verfettungen in Leber, Niere und Herz, obwohl im Körper nachweisbare Fettdepots bestanden. Diese Tatsache wird uns später noch Anlaß geben, auf den Einfluß des Glykogenvorrats auf die Entstehung von Verfettungen näher einzugehen.

Auffällig ist auch der Kontrast zwischen dem klinisch unzweifelhaften Nachweis einer hochgradigen Nierenschädigung und dem absolut negativen Befund der mikroskopischen Untersuchung. Der Grund dafür mag zum Teil in einer vorwiegenden Schädigung der Glomerulusschlingen liegen, die sich bloß in einer Störung der Permeabilität geltend macht und mikroskopisch nicht sichtbar ist. Im übrigen ist vielleicht die reichliche Zuckerfütterung von Bedeutung gewesen für das Fehlen aller Zeichen der fettigen Degeneration.

Der folgende Versuch stellt einen Spezialversuch dar, der angestellt wurde zur Untersuchung der Frage, ob der Stoffwechsel bei Phosphorvergiftung noch einer Steigerung durch Thyreoidin fähig sei. Wenn nämlich der P. das Oxydationsvermögens des Körpers herabsetzt durch eine hypothetische Fermentlähmung, der Oxydasen in Analogie zur Blausäurevergiftung, so dürfte der Stoffwechsel keine weitere Steigerung mehr erfahren. Denn die O_2-Abgabe an die Gewebe, die notwendigste Grundlage und Voraussetzung eines Stoffwechsels, wäre durch die Lähmung der Oxydasen in bestimmte Grenzen gezwungen und wäre keiner weiteren Steigerung mehr fähig. Natürlich liegen diesen Reflexionen ganz hypothetische Voraussetzungen zugrunde; denn wir wissen noch

nichts Bestimmtes über das Wesen der Oxydationsvorgänge. Aber ich durfte von dieser Voraussetzung ausgehen, weil man bereits versucht hat, das Wesen der Phosphorvergiftung damit zu erklären.

Das Tier wird zum Zweck der Vergleichsmöglichkeit in Inanition untersucht und erhält nur 4 mg P. pro kg, um die toxische Wirkung herabzusetzen und den Tod möglichst hinauszuschieben.

13. Vergiftungsversuchsreihe.

Kaninchen XIII.

Es handelt sich um ein weibliches Kaninchen von mäßig gutem Ernährungszustand. Letzte Fütterung am Morgen des 1. Versuchs. Der Harn wird nachmittags 3½ h für die N-Bestimmung abgepreßt und gesammelt.

4. X. 1. Versuch. 3^{56}—5^{56} p. m. Gew. 2142 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
5,60	5,88	6,85	4,63	0,87

5 X. 2. Versuch. 10^{52}—12^{52} a. m. Gew. 2099 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,43	4,82	5,14	4,11	0,78

3½ h p. m. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 450 ccm. Reaktion schwach sauer. Alb — Z —.

N = 1,0458 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 93,4%.

6. X. 3. Versuch. 10^{56}—12^{56} a. m. Gew. 2066 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
3,97	4,83	4,84	3,96	0,72

3½ h. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 350 ccm. Reaktion sauer. Alb — Z —.

N = 1,2936 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 95,6%.

Danach erhält das Tier 4 mg P. pro kg per os und eine Verreibung von sechs Thyreoidintabletten (Merck).

4. Versuch. 5^{15}—7^{15} p. m. Gew. 2044 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,32	5,35	5,46	4,21	0,74

5. Versuch. 7^{48}—9^{48}. Gew. 2038 g.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,15	4,96	4,87	4,24	0,71

7. X. 6. Versuch. 11^{40}—1^{40} a. m. Gew. 2014 g. Tier läßt Harn im Kasten.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,43	6,74	6,80	4,37	0,73

3½ h. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 500 ccm. Reaktion sauer. Alb. schwache Trübung (NB. starke Verdünnung).

N = 1,6660 g $\overset{+}{U}$.-Q. = 98,7%.

7. Versuch. 3^{42}—5^{42} p. m. Gew. 1895 g. Tier ist etwas somnolent.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
4,06	7,43	7,47	4,02	0,73

8. X. 8. Versuch. 11^{23}—1^{23} a. m. Gew. 1866 g. Tier ist stark somnolent, reagiert nur mehr wenig. Am Ende des Versuchs läßt es Harn im Kasten.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,80	4,82	4,82	2,80	0,72

3½ h. Harn abgepreßt und aufgefüllt auf 500 ccm. Reaktion sauer. Alb. deutlich +, reichlich granulierte Zylinder. Z —.

$$N = 0{,}9590 \text{ g} \qquad \overset{+}{U}.\text{-Q.} = 83{,}0\%.$$

9. Versuch. 4^{16}—6^{16} p. m. Gew. 1768 g. Das Tier zeigt starke Somnolenz und Kollapstemperatur. Die Atmung ist stark dyspnoisch.

CO_2	H_2O	G.-V.	O_2	R. Q.
2,39	4,72	4,75	2,36	0,73

Nach Beendigung des Versuchs starb das Tier unter heftigen, erst klonischen, dann tonischen Krämpfen mit Opisthotonus und starker Dyspnoe. Die Krämpfe hielten fast 1 Stunde an, bevor der Exitus erfolgte und ließen sich in freien Intervallen reflektorisch durch Hautreize auslösen.

Sektionsbefund:

Herz: Die Vorhöfe sind prall mit Blut gefüllt. Myokard zeigt blaßgelbe Farbe und deutliche subendokardiale Verfettung.

Lungen: Geringe Hypostasen. Kleine Bronchien sind mit schaumhaltigem Schleim gefüllt, aber kein ausgesprochenes Ödem. Farbe hellrot.

Leber: Sehr brüchig. Deutliche Verfettung mit starker Füllung der Venen. Läppchenzeichnung.

Nieren: Äußerlich heben sich von rotbrauner Grundfarbe einzelne gelbe Herde ab. Die Rinde ist mäßig geschwollen, von graugelber Farbe, mit einzelnen Hämorrhagien durchsetzt. Mark stark entzündlich gerötet.

Magen: Mit Kot gefüllt, zeigt nur wenige typische Erosionen.

Darm: o. B. Die Mesenterialvenen stark mit Blut überfüllt.

Blase: Mäßig mit trübem Urin gefüllt.

Die Ergebnisse des Versuches sind in Tabelle XVIII zusammengestellt.

Der Ablauf des respiratorischen Stoffwechsels läßt deutlich an den beiden ersten Tagen den für den Hunger charakteristischen Abfall erkennen, der am ersten Tage am stärksten zu sein pflegt.

Sobald das Tier aber unter der Einwirkung des Thyreoidins steht, läßt sich im Gegensatz zu allen früheren Untersuchungen deutlich eine progressive Steigerung der Stoffwechselgröße erkennen,

Tabelle XVIII.

13. Vergiftungsversuchsreihe. (Kombination der Phosphorvergiftung mit Thyreoidinfütterung im Hunger.)

Kaninchen XIII.

Tag	Stunde	Gew. des Tieres	Ausscheidung $\overline{CO_2}$	Ausscheidung $\overline{H_2O}$	Gew.-V.	O_2	Resp.-Quot.	CO_2 pro kg	O_2 pro kg	N pro kg i. 24 St.	+ U-Quot. %
4. X.	3^{56}— 5^{56}	2142	5,60	5,88	6,85	4,63	0,87	2,61	2,16	0,4968	93,4
5. X.	10^{52}—12^{52}	2099	4,43	4,82	5,14	4,11	0,78	2,11	1,96		
6. X.	10^{56}—12^{56}	2066	3,97	4,83	4,84	3,96	0,72	1,92	1,92	0,6276	96,5
	$3^1/_2$ h Vergiftung mit 4 mg P. pro kg per os; darauf Thyreoidintabl. per Sonde.										
	5^{15}— 7^{15}	2044	4,32	5,35	5,46	4,21	0,74	2,11	2,06	0,8337	98,7
	7^{48}— 9^{48}	2038	4,15	4,96	4,87	4,24	0,71	2,04	2,08		
6. X.	11^{40}— 1^{40}	2014	4,43	6,74	6,80	4,37	0,73	2,20	2,17		
	3^{42}— 5^{42}	1895	4,06	7,43	7,47	4,02	0,73	2,14	2,12	0,5204	83,0
7. X.	11^{23}— 1^{23}	1866	2,80	4,82	4,82	2,80	0,72	1,50	1,50		
	4^{16}— 6^{16}	1768	2,39	4,72	4,75	2,36	0,73	1,35	1,34		
	Nach Versuch Exitus.										

die um so höher zu bewerten ist, als das normale Hungertier ein konstantes Absinken zu zeigen pflegt.

Die N-Ausscheidung nimmt am zweiten Tage analog anderen Hungerversuchen mäßig zu, erfährt aber unter dem Einfluß des Thyreoidins eine weitere, viel stärkere Steigerung. Der respiratorische Quotient bleibt trotzdem relativ niedrig, was dafür spricht, daß sowohl der Eiweiß- als auch der Fettstoffwechsel gleichmäßig gesteigert ist.

Sobald die Zeichen der Nephritis auftreten, sinkt die N-Menge mäßig ab. Die rapide Entwicklung der urämischen Symptome deutet darauf hin, daß eine starke Retention von Harnsubstanzen stattgefunden hat, die bei dem stark vermehrten Eiweißzerfall bei gleichzeitiger Nephritis begreiflich ist. Der Ablauf der Vergiftung zeigt eine große Übereinstimmung mit V.-V. 5, wo der Eiweißstoffwechsel durch den absoluten Fettmangel erheblich gesteigert war.

Wenn die Verbrennungsgröße mit dem Herannahen der Agone nicht weiter zunimmt, sondern erheblich abfällt, so ist das durchaus begreiflich, weil mit dem Nachlassen der Lebensfunktionen auch

die Stoffwechselgröße sinken muß. Aber wir können doch darin nicht eine spezifische Wirkung des Phosphors sehen, das Oxydationsvermögen herabzusetzen, wenn aequis conditionibus nach lange dauernder Stoffwechselsteigerung kurz vor dem Exitus ein Abfall der Stoffwechselgröße erfolgt.

Der Harnstoffquotient ist unter der Wirkung von Thyreoidin und der Vergiftung ganz erheblich gestiegen; das beweist uns eine vorwiegende Ausscheidung von Harnstoff und das Zurücktreten aller abnormen, in Alkoholäther unlöslichen Stoffwechselprodukte. Der starke Abfall am nächsten Tag deutet auf eine Vermehrung dieser Stoffe oder wahrscheinlicher auf eine Erschwerung der Harnstoffexkretion gegenüber den anderen Harnbestandteilen.

Aus dem Versuche läßt sich mit großer Sicherheit ableiten, daß dem Phosphor an sich nicht die Eigenschaft zukommt, eine Hemmung der Oxydationsvorgänge zu bewirken. Das Resultat steht in Analogie zu den V.-V. 2 und 6, wo es durch reichliche Fütterung nach der Inanition gelang, den Stoffwechsel der Tiere wieder auf die frühere Norm zu heben oder sogar darüber hinaus zu steigern. Diese Tatsache sprach schon hinlänglich gegen die Annahme einer spezifischen Oxydationshemmung. Aber es war trotzdem wünschenswert, diese Frage nicht nur längere Zeit nach der Vergiftung, wo die Wirksamkeit des Phosphors vielleicht schon nachgelassen hatte, sondern auch unmittelbar nach der Intoxikation zu prüfen. Beides führte zu dem gleichen Ergebnis, daß der Gasstoffwechsel unter der Einwirkung des Phosphors keine Einschränkung erfährt, ein wesentlicher Abfall der Verbrennungswerte findet sich erst dann, wenn hochgradige sekundäre Organschädigungen eintreten und die Zunahme der agonalen Erscheinungen den bevorstehenden Exitus anzeigen.

III. Zusammenstellung und Vergleichung der Versuchsergebnisse.

Obwohl die Resultate der einzelnen Versuchsreihen schon in kurzen Tabellen zusammengestellt sind, so scheinen sie uns für eine vergleichende Beurteilung doch noch nicht geeignet. Um eine

bequemere Übersicht der Zahlen zu ermöglichen, wäre es wünschenswert, die entsprechenden Werte aller Versuche in Rubriken nebeneinanderzustellen. Aber auch dann wäre für eine exakte Vergleichung der einzelnen Untersuchungen noch nicht viel gewonnen, weil die relativen Werte individuell großen Schwankungen unterliegen, und vor allem, weil ihnen eine gemeinsame Vergleichsbasis fehlt.

Wir müssen deshalb versuchen, die Änderungen der Stoffwechselwerte in Prozentzahlen darzustellen, obwohl wir uns der Schwierigkeit bewußt sind, biologische Werte in mathematische Reihen zu zwingen. Das Versuchstier ist eben keine Maschine, die rein mechanisch arbeitet, sondern ein Organismus, bei dem sich nur schwer eine absolute Gesetzmäßigkeit der Funktionen herstellen läßt, weil er auf alle zufälligen Impulse und Reize reagiert. So ist es begreiflich, daß unsere Versuchsreihen keine gleichmäßig abfallenden Kurven darstellen, obwohl die Tendenz des Absinkens unverkennbar ist. Jede stärkere Arbeitsleistung während des Versuches erhöht den Stoffwechsel des Tieres und stört so das Gesamtbild. Auch das arithmetische Mittel aller Zahlen eines Tages würde diese Störungen nicht gleichmäßig verwischen, weil das Tier bald mehr, bald weniger Bewegungen ausführt.

Um aber doch eine einigermaßen exakte Vergleichung der einzelnen Werte durchführen zu können, werden wir die Versuche mit nachweisbaren Störungen einfach vernachlässigen und nur die niedrigsten Werte eines jeden Tages zur Vergleichung heranziehen, von der Erwägung ausgehend, daß das Tier willkürlich seinen Stoffwechsel wohl steigern, aber nicht unter ein gewisses Minimum herabsetzen kann. Die niedrigsten Gaswerte der einzelnen Tage stellen also ein sicheres Spiegelbild des Ruhestoffwechsels dar. In ihnen muß auch jede spezifische Änderung, die durch die Intoxikation zustande kommt, am besten zum Ausdruck kommen.

Eine andere Schwierigkeit lag darin, welchen Wert wir als Ausgangspunkt für unsere Umrechnungen wählen sollten. Die Tiere wurden natürlich nicht alle eine bestimmte Zeit nach der letzten Nahrungsaufnahme dem ersten Stoffwechselversuch unterworfen, obwohl damit nichts erreicht worden wäre, weil der Er-

nährungszustand der Tiere trotzdem sehr verschieden sein konnte. Der erste und zweite Hungertag zeigen deshalb, je nach dem disponiblen Vorrat an Glykogen, erhebliche Schwankungen in den Stoffwechselwerten, es konnte also nicht gleichgültig sein, welchen Wert wir zum Ausgangspunkt unserer Berechnung wählten.

Eine gewisse Konstanz im Stoffwechsel tritt in der Regel erst ein, wenn der respiratorische Quotient unter 0,80 rückt. Wir rechnen deshalb den Beginn der Inanition erst von diesem Zeitpunkt an, wenigstens für den Ablauf des Gasstoffwechsels. Es erwies sich uns dabei als sehr zweckmäßig, je nach der Zahl der Versuche das Mittel der ersten zwei oder drei Werte mit einem Quotienten unter 0,80 als Vergleichsbasis zu wählen, soweit diese Zahlen nicht durch Störungen seitens des Tieres erhöht waren. Durch dieses Verfahren wurden auch noch geringe Einzelschwankungen ausgeglichen und wir erreichten eine weitgehende Analogie im Stoffwechselablauf der Hungertiere.

Außer den Gaswerten werden wir auch die Schwankungen der N-Ausscheidung im Harn in Prozentzahlen zur Darstellung bringen.

Die Zunahme der Werte über die angenommene Basis hinaus wird durch +, die Abnahme durch — kenntlich gemacht. Die Vergleichsbasis ist in der ersten Rubrik angegeben, der Beginn der Vergiftung durch einen Querstrich gekennzeichnet.

Wir haben auch versucht, den Gewichtsverlust der einzelnen Tiere pro Tag in Prozentzahlen darzustellen, indem wir von der Feststellung des mittleren Tagesgewichts ausgingen. Aber es ergaben sich dabei große, unüberwindliche Schwierigkeiten, weil sich die Tiere eben nicht in absoluter Karenz befanden, sondern zu verschiedenen Zeiten ganz verschiedene Mengen Wasser zu sich nahmen, die natürlich für die Bestimmung des Gewichtsverlustes sehr in die Wagschale fallen. Das Mittel aus Anfangs- und Endgewicht ist nicht einwandfrei, weil die Tiere gleich nach Abpressen des Harns wieder Wasser zu sich nahmen. Auch die Zufuhr der Phosphoremulsion wirkt störend.

Wir können deshalb einer Vergleichung der Gewichtsabnahmen keine absolute Beweiskraft zusprechen und verzichten

deshalb darauf, die Zusammenstellung aufzuführen. Das was sie erkennen lassen, läßt sich auch leicht aus dem Verhalten der absoluten Zahlen in den Versuchsreihen ersehen. Sie zeigen, daß der Gewichtsverlust in der Vergiftung nicht wesentlich von der Norm abweicht, und daß die Abnahme um so stärker ist, je mehr Eiweiß mit in den Zerfall gezogen wird.

Bevor wir zur vergleichenden Beurteilung der Versuchsergebnisse übergehen, erscheint es uns als sehr zweckmäßig und wünschenswert, auch die klinischen Beobachtungen und die pathologisch-anatomischen Befunde an dem vergifteten Tier zusammenzufassen.

Was den Ablauf der Vergiftung und Krankheitserscheinungen betrifft, so beherrscht in fast allen Fällen die Urämie mit ihren Symptomen und Folgeerscheinungen das Vergiftungsbild. Wir befinden uns darin in Übereinstimmung mit T h i b a u t (1880), der, wie bereits erwähnt, durch seine Untersuchungen zu dem Schlusse kam, daß die urämischen Erscheinungen eine Hauptstörung bei der Phosphorvergiftung ausmachen.

Das k l i n i s c h e B i l d war fast bei allen Versuchstieren, die ad exitum kamen, dasselbe. Mit dem Auftreten der Nephritis trat Somnolenz ein, die sich, parallel mit einer Abnahme der N-Ausscheidung, bis zum Koma steigerte. In mehreren Fällen waren wir in der Lage, die Tiere in der Agone zu beobachten. Stets fanden sich die für die Urämie typischen Krämpfe, die, mit Opisthotonus beginnend, in vorwiegend klonischen Zuckungen der Extremitäten bestanden und dann in tonische Streckkrämpfe übergingen, unter denen der Exitus erfolgte.

Sehr auffallend war die typische Alteration der Atmung, die gegen das Ende verlangsamt und stark erschwert war. Sie wurde zusehends langsamer, oberflächlicher und kleiner, setzte zuweilen aus, um wieder kräftiger zu beginnen [C h e y n e - S t o k e scher Atemtypus]. Diese Atmungsstörungen mögen sich zum Teil aus den oft beobachteten schweren Veränderungen der Lunge selbst erklären, aber sicher spielt die fortschreitende Lähmung des Atemzentrums, wie sie für die Urämie als typisch gilt, dabei keine untergeordnete Rolle.

Der pathologisch-anatomische Befund bestätigte fast immer, was die Krankheitssymptome vermuten ließen.

Es fanden sich oft ganz hochgradige Nephritiden, die mikroskopisch bald das Bild der fettigen Degeneration, bald das der trüben Schwellung zeigten. In mehreren Fällen fand sich starke Hyperämie der Glomeruli und zahlreiche Hämorrhagien in der Rinde. Überall, selbst da wo pathologisch-anatomisch nichts nachweisbar war, beobachteten wir starken Eiweißgehalt im Harn mit oft ganz enormen Mengen von granulierten Zylindern.

Die Leber zeigte in den meisten Fällen, sowohl makro- wie mikroskopisch, die deutlichen Zeichen der Verfettung. Nur bei den Tieren, die sich durch großen Fettmangel auszeichneten, fehlt jede Spur von Verfettung auch der anderen Organe; man erkennt nur die Zeichen der trüben Schwellung. Man könnte glauben, daß die Verfettung in manchen Fällen wegen des rasch erfolgenden Todes keine Zeit hatte, sich zu etablieren. Es sind aber mehrere Fälle bekannt[1]), wo man bereits einen Tag nach der Intoxikation hochgradige Leberverfettung beobachtete. Es ist deshalb durchaus wahrscheinlich, daß die Verfettung ausblieb, weil dem Körper das nötige Fett zur Infiltration fehlte.

Das Herz zeigte in den meisten Fällen die Zeichen der fettigen Degeneration, nur bei starkem Mangel an Körperfett sah auch das Myokard ganz unverändert aus.

Die Lungen ließen, von Hämorrhagien und Hypostasen abgesehen, oft das Bild des Ödems erkennen, ganz besonders dann, wenn auch gleichzeitig das Herz stark verändert war. Der Bronchialbaum war dann reichlich mit schaumhaltiger Flüssigkeit gefüllt.

Die Magenschleimhaut zeigte in fast allen Fällen bald mehr, bald weniger ausgeprägte typische Erosionen, die, wie ihr schwarzbrauner Grund bewies, auf dem Boden von submukösen Blutungen entstanden waren. Sie erinnerten an das Bild der Meläna, und es zeigten sich oft braunschwarze Massen in ihrer Umgebung. Bisweilen fand sich um diese Erosionen eine ausgeprägte entzündliche

[1]) cf. Meyer (1881), Munk und Leyden (1865).

Rötung. Diese starken gastrischen Störungen machen es begreiflich, daß die Tiere bald nach der Vergiftung die Neigung zur Nahrungsaufnahme verloren.

Hämorrhagien wurden weiterhin in Lunge und Niere, unter dem Endo- und Epikard, und vor allem in der Muskulatur beobachtet, als Ausdruck einer starken Zerreißlichkeit der Gefäße, die für die Phosphorvergiftung als typisch gilt.

Von Interesse für die pathologischen Befunde ist die Tatsache einer stark vermehrten Permeabilität der Gefäße, die wir im vierten Vergiftungsversuch feststellten. Der Versuch hätte zwar noch einer weiteren Nachprüfung bedurft, aber er ist doch zu exakt ausgeführt, als daß es sich um ein Spiel des Zufalls handeln könnte.

Es scheint demnach für einen großen Teil unserer Vergiftungen eine Trias von pathologischen Veränderungen von entscheidender Bedeutung gewesen zu sein, die sich zusammensetzt aus 1. hochgradiger Nephritis, 2. fettiger Degeneration des Herzens, 3. Vermehrung der Permeabilität der Gefäße. Wo diese Schädigungen zusammentreffen, da ist natürlich der Entstehung des Lungenödems der Weg gebahnt.

Für den Ablauf des Gasstoffwechsels können so hochgradige Organveränderungen nicht ohne Bedeutung sein. Es fehlt zwar in mehreren Fällen das Lungenödem, aber stets beobachten wir die typische, starke Alteration der Atmung, die auf Störungen und progressive Lähmung des Atemzentrums hinweist; auch die starke Hyperämie der Lunge, die wir in einzelnen Fällen sahen, spricht für eine zentrale Atemlähmung. Auch sie kann natürlich mit ihrem fortschreitenden Charakter für den Ablauf des Gaswechsels nicht gleichgültig sein.

Ferner beobachteten wir in fast allen Fällen die Zeichen des Kollapses, sowohl in der zunehmenden Abnahme der Körperwärme als auch in der starken Füllung des Splanchnikusgebietes post mortem. Nach K r e h l (1904) sind im Zustande des Kollapses die Oxydationsvorgänge vor allem in den wärmebildenden Muskeln stark herabgesetzt, woraus eine beträchtliche Senkung der Eigentemperatur resultiert. Die Herabsetzung der Körpertemperatur setzt aber nach den Untersuchungen von R u m p f (1884) auf die

Dauer selbst die Verbrennungsprozesse wesentlich herab, so daß ein circulus vitiosus im Kollaps entsteht.

Alle diese Faktoren sind natürlich hinlänglich geeignet, im Ablauf des respiratorischen Stoffwechsels große Störungen hervorzurufen. Wenn wir deshalb bei unseren phosphorvergifteten Tieren gegen das Ende des Lebens eine erhebliche Abnahme des Gaswechsels beobachten, so haben wir keinen Grund, darin eine spezifische Wirkung des Phosphors auf die Stoffwechselvorgänge zu sehen.

Nachdem wir uns so eine Übersicht verschafft haben über die Erscheinungen und Komplikationen der Vergiftung, über alle konkurrierenden Faktoren, die für den Ablauf des Gaswechsels von schwerwiegender Bedeutung sein können, wird uns eine sachliche Beurteilung der einzelnen Versuchsergebnisse wesentlich erleichtert.

Tabelle XIX.

Ab- und Zunahme der O_2-Werte in %.

Nr. des Vers.	Hunger					Vergiftung							
	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	VI	VII	XII
Vergleichsbasis	1,62	1,63	1,54	1,75	1,46	1,81	1,98	1,91	1,53	1,40	1,61	1,64	1,73
1. Tag	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2. «	— 6	— 6	— 11	— 16	— 7	— 3	— 10	— 6	— 6	— 5	— 7	— 5	— 4
3. «	— 14	— 12	— 9	— 18	— 1	— 8	— 20	— 11 — 16	— 10	+ 1 — 5	— 11	— 10	— 6
4. «	— 13	— 13	— 14	— 22	+ 1	— 13	— 20	— 21	— 17	— 7	— 11	— 12	— 9
5. «	— 16	— 13	— 18	— 27	+ 9	— 30 — 46	— 3 (Fütterung) — 11	— 21	— 19 — 26	†	— 10	— 34 †	— 11
6. «	— 21	— 17	— 17	— 31		†	[1]	— 21	— 38 — 41		— 6		— 17
7. «	— 20	— 21	— 21	— 30				†	†		— 9		— 30
8. «											— 4 — 7 [2]		† [3]

1) Nach 7tägiger Fütterung + 24 %. Vor dem 1. Hungertag + 19 %.
2) Nach Fütterung zeigen sich Schwankungen von 0 bis + 27 %.
3) Vor dem 1. Hungertag + 19 %.

Betrachten wir zunächst das Verhalten der Sauerstoffwerte, weil sie das Maß für die Beurteilung der Verbrennungsgröße im Körper darstellen. Bis zum Ende des vierten Tages, d. h. 1½ bis 3 Tage nach der Vergiftung, lassen die Prozentzahlen der Vergiftungsreihen keine wesentlichen Abweichungen von denen der normalen Hungerreihen erkennen, sie halten sich durchaus innerhalb normaler Grenzen. Nur der V.V. 5 zeigt eine stärkere Abnahme als sein Parallelversuch H.V. 5, weil das Tier schon bald nach dem letzten Versuch ad exitum kam. Die Eigentümlichkeiten im Verhalten des relativen Gaswechsels dieser beiden Tiere sind bereits an früherer Stelle erklärt worden.

Wenn V.V. 2 und 3 eine relativ erhebliche Abnahme zeigen, so ist zu bedenken, daß die Vergleichsbasis durch starke Unruhe und Bewegungen in den ersten Versuchen erheblich gesteigert ist, dazu entspricht das Tier des V.V. 2 in seinem Ernährungszustand ganz dem Tiere der vierten Hungerversuchsreihe, das sogar noch eine stärkere Abnahme der Gaswerte erkennen läßt. Auffallend ist, daß im V.V. 3 die O_2-Aufnahme bis zum sechsten Hungertag auf gleicher Höhe bleibt. Ob wir aber in diesem Verhalten eine Steigerung der Verbrennung durch vermehrte Arbeitsleistung oder eine spezifische Stoffwechselsteigerung durch den Phosphor sehen müssen, läßt sich schwer entscheiden. Jedenfalls beweist es uns, daß die Oxydationsvorgänge durch die Vergiftung keine Einschränkung erfuhren. Ganz auffällig verhält sich das Tier des sechsten Vergiftungsversuchs, bei dem die Gaswerte trotz fortdauernder Inanition vom vierten Hungertage ab wieder deutlich zunehmen, obwohl wir keine auffälligen Versuchsstörungen registrieren konnten.

Demgegenüber zeigen aber fast alle Tiere, die der Vergiftung erlagen, eine beträchtliche Abnahme der O_2-Aufnahme, sobald die Zeichen der Urämie zunahmen und agonale Erscheinungen den nahenden Exitus anzeigten. Nach unseren vorausgehenden Erörterungen darf es uns aber durchaus nicht wundernehmen, wenn bei so hochgradigen Organveränderungen und im Zustand des Kollapses die Verbrennungsprozesse eine erhebliche Einschränkung erfahren.

Wenn wir also in den tödlich verlaufenden Vergiftungen nahe vor dem Ende ein erhebliches Absinken der Gaswerte konstatieren, so ist das schließlich nicht die Folge einer spezifischen, stoffwechselbeeinflussenden Wirkung des Phosphors, sondern der Effekt sekundärer Störungen.

Wir würden trotzdem noch schwanken, eine spezifische Oxydationshemmung durch den Phosphor einfach zu negieren, wenn wir nicht über zwei Versuchstiere verfügten, bei denen die Symptome der Urämie und des Kollapses ausblieben. Wir denken an die Vergiftungsversuchsreihen II und VI. Im V.-V. 2 sinkt zwar analog dem H.-V. 4 die O_2-Menge relativ schnell um 20%, weil, wie bereits erwähnt, die Vergleichsbasis durch Versuchsstörungen etwas hoch liegt, sie bleibt aber am nächsten Tage gleich hoch. Als wir das Tier vom fünften Tage ab wieder auf Futter setzten, erfuhr der Stoffwechsel sogar wieder eine erhebliche Steigerung bis zu + 24% am zehnten Tage nach der Vergiftung, einem Wert, der die Stoffwechselgröße, die wir vor dem ersten Hungertage nach reichlicher Fütterung beobachteten, noch übertrifft. Trotzdem starb das Tier 14 Tage nach der Intoxikation mit den typischen Veränderungen, die der Phosphor erzeugt.

Noch auffälliger verhält sich das Versuchstier der Vergiftungsreihe VI. Hier zeigt die Abnahme der O_2-Werte bis zum vierten Hungertage zwar keine Abweichung von der normalen Inanition, darauf beobachten wir aber eine deutliche, fast konstante Zunahme der Verbrennungswerte bis zum Ende des achten Hungertages. Auch nach der weiteren künstlichen Fütterung sehen wir Werte, die die Grenzen der Norm ziemlich erheblich überschreiten. Sehr auffallend ist der Gegensatz zu anderen Tieren, die gegen Ende wieder künstlich gefüttert wurden. Bei ihnen konnte auch durch die Fütterung der Stoffumsatz nicht mehr gehoben werden, während wir hier bei zwei ebenfalls vergifteten Tieren eine erhebliche Steigerung sehen.

Diese Tatsache spricht mit großer Sicherheit dagegen, daß dem Phosphor die spezifische Eigenschaft anhafte, die Oxydationskraft des Körpers herabzusetzen. Im Gegenteil, man müßte eher aus Versuch 6, zum Teil auch aus V.-V. 3, schließen, daß die

Verbrennungsprozesse unter dem Einfluß des Phosphors gesteigert sind, eine Ansicht, die bereits von Athanasiu und Lusk vertreten worden ist.

Aber wir haben doch zu wenig Anhaltspunkte in den anderen Versuchen, als daß wir diese Annahme sicher stützen könnten. Auch können wir nicht mit so absoluter Bestimmtheit ausschließen, daß die Stoffwechselsteigerung durch eine vermehrte Muskeltätigkeit bedingt ist. Es wurden zwar keine auffälligen Störungen beobachtet, aber wir haben die Tiere während des Versuchs nicht dauernd überwacht. Wir legen deshalb auf die Möglichkeit einer Stoffwechselsteigerung weiterhin kein Gewicht und beschränken uns darauf, nachzuweisen, daß die Oxydationsvorgänge jedenfalls keine Abnahme erfahren.

Man könnte nun gegen die Beweiskraft dieser beiden Versuche einwenden, daß es bei ihnen zu keiner eigentlichen Intoxikation gekommen ist, weil man bei der Applikation des Phosphors per os seine Resorption nicht in der Hand hat. Gegenüber diesem Einwand haben wir uns bereits an früherer Stelle gerechtfertigt. Bei Tier II spricht der spontane Tod mit typischem Sektionsbefund mit aller Bestimmtheit für die stattgefundene Vergiftung. Bei dem Kaninchen des V.-V. 6 ist der Einwand eher berechtigt, weil es die Vergiftung ohne Schaden überstand. Aber die unzweifelhafte Nephritis mit Albuminurie und starker Retention, die deutliche Alteration des Befindens, die wiederholte Hämaturie, sie lassen keinen Zweifel daran, daß die Intoxikation wirklich stattgefunden hat.

Auch die Übersichtstabelle der CO_2-Werte stimmt im großen und ganzen mit dem Verhalten der O_2-Aufnahme überein. Solange keine urämischen und agonalen Erscheinungen auftreten, zeigen sie keine wesentlichen Abweichungen vom normalen Hungerversuch. Natürlich sehen wir hier weit stärkere Schwankungen als im Ablauf der O_2-Werte. Die CO_2 ist eben kein absolutes Maß für die Stoffwechselgröße und hängt ganz ab von der Art der Verbrennungsstoffe. Ihre Ausscheidung ist um so kleiner, je mehr Fett, und um so größer, je mehr höher oxydierte Stoffe, wie Eiweiß und Zucker, verbrannt werden. Daher erklärt es sich auch, daß die

Tabelle XX.
Ab- und Zunahme der CO_2-Werte in %.

Nr. des Vers.	Hunger					Vergiftung							
	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	VI	VII	XII
Vergleichsbasis	1,68	1,65	1,55	1,75	1,64	1,81	2,03	1,99	1,60	1,47	81,6	1,65	1,86
1. Tag	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2. «	— 8	— 7	— 12	— 13	— 8	— 5	— 13	— 9	— 11	— 3	— 7	— 7	— 8
3. «	— 18	— 15	— 10	— 17	± 0	— 9	— 16	— 14 — 18	— 17	— 3 — 5	— 13	— 14	— 12
4. «	— 19	— 16	— 17	— 19	± 0	— 12	— 19 Fütterung	— 26	— 23	— 5 †	— 11	— 12	— 15
5. «	— 17	— 13	— 18	— 25	+ 7	— 23 — 49	+ 11 + 4	— 22	— 25 — 27		— 13	— 32 †	— 20
6. «	— 21	— 18	— 18	— 29		†	[1]	— 26	— 35 — 39		— 13		— 23
7. «	— 18	— 23	— 22	— 28				†	†		— 11		— 30
8. «											— 7 — 6 [2]		† [3]

[1]) Nach 7 tägiger Fütterung + 95 %. Vor dem 1. Hungertag + 58 %.
[2]) Nach Fütterung zeigen sich Schwankungen von + 17 bis + 57 %.
[3]) Vor dem 1. Hungertag + 40 %.

Abnahme der CO_2-Werte in der Inanition bei den meisten Tieren relativ höhere Zahlen zeigt als die Abnahme der O_2-Aufnahme. Umgekehrt ist bei erneuter Fütterung die Zunahme der CO_2 weit beträchtlicher als die des O_2, weil wieder reichlich Kohlehydrate mit verbrannt werden.

Die Übersichtstabelle über das Verhalten der respiratorischen Quotienten läßt keine prinzipiellen Unterschiede erkennen zwischen Vergiftung und normaler Inanition. Je nach dem Fettvorrat der einzelnen Tiere verweilt der Quotient bald länger, bald kürzer auf niedrigen Werten. Bei Hungerversuch V und Vergiftungsversuch V bleibt er auf fast konstanter Höhe wegen des großen Fettmangels und der vorwiegenden Eiweißverbrennung.

Quotienten unter 0,70 finden sich sowohl im Hunger als auch in der Vergiftung in fast gleicher Häufigkeit und gleicher Tiefe. Wir haben also nicht das Recht, daraus eine vermehrte Bildung

Tabelle XXI.

Verhalten der respiratorischen Quotienten.

Nr.	Hunger					Vergiftung							
	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	VI	VII	XII
1. Tag	0,78	0,81	0,75	0,77	0,81	0,81	0,71	0,79	0,79	0,80	0,73	0,82	0,89
	0,75	0,76	0,73	0,75		0,72	0,77		0,80		0,74	0,74	0,80
									0,72				
2. «	0,71	0,71	0,71	0,70	0,79	0,72	0,72	0,70	0,71	0,76	0,70	0,73	0,78
	0,74	0,72	0,72	0,75	0,81	0,70	0,71	0,73	0,71	0,78	0,74	0,72	0,75
3. «	0,71	0,68	0,69	0,73	0,86	0,74	0,75	0,73	0,69	0,77	0,67	0,71	0,73
	0,72	0,70	0,72	0,73	0,83	0,71	0,73	0,74	0,72	0,76	0,71	0,70	
									0,69				
4. «	0,70	0,71	0,67	0,73	0,79	0,71	0,73	0,71	0,72	0,79	0,68	0,69	0,73
	0,72	0,70	0,70	0,74	0,81	0,72	0,68	0,69	0,72	†	0,73	0,73	0,72
							0,75		0,70				0,73
							Fütterung						
5. «	0,72	0,66	0,67	0,73	0,80	0,68	0,88	0,73	0,76		0,70	0,72	0,69
	0,72	0,73	0,73	0,75		0,69	0,86	0,74	0,70		0,72	0,75	0,74
						†	[1]	0,66	0,75			†	
6. «	0,76	0,70	0,69	0,74				0,69	0,79		0,67		0,71
	0,75	0,72	0,72	0,75				0,74	0,77		0,72		0,72
7. «	0,80	0,69	0,70	0,71				0,71	†		0,70		0,78
	0,76	0,72	0,72	0,74				†			0,71		†
8. «											0,71		
											0,74		
											0,75		

[1]) Nach 7tägiger Fütterung R.-Qu. = 1,15.

[2]) Ölfütterung 0,75—0,79; Zuckerfütterung 0,88—0,97; normale Fütterung 0,83—0,99.

abnormer Stoffwechselprodukte durch mangelhafte Oxydation in der Vergiftung abzuleiten.

Die fast völlige Übereinstimmung in der Aufeinanderfolge der Quotienten im Hunger und in der Vergiftung spricht sehr dafür, daß der Charakter des Stoffwechsels in der Vergiftung keine wesentliche Änderung erfahren hat. Insbesondere läßt sich aus der Tatsache, daß der Quotient in dem größten Teil der Versuche niedrige Werte beibehält, mit großer Wahrscheinlichkeit ableiten, daß speziell der Fettstoffwechsel keinen Störungen unterliegt.

Man könnte dagegen einwenden, daß die niedrigen Werte des Quotienten aus dem Zusammentreffen eines vorwiegenden Eiweiß-

zerfalls und der Entstehung von niederen Oxydationsprodukten resultierte. Wir haben jedoch niemals eine abnorme Zunahme des Eiweißzerfalls beobachtet, zum anderen machen es die neueren Untersuchungen von Pfaundler[1]), Münzer[1]) und Laub[1]) und auch unsere eigenen Bestimmungen des Harnstoffquotienten sehr unwahrscheinlich, daß abnorme N-haltige Verbrennungsprodukte in größerer Menge entstehen. Auch das Auftreten von Milchsäure im Harn scheint wenigstens beim Kaninchen so zurückzutreten, daß es einen Einfluß auf den respiratorischen Quotienten nicht gewinnen kann. Wir haben wiederholt versucht, Milchsäure im Harn nachzuweisen, aber mit stets negativem Resultat. Dazu beweisen die Versuche Neubauers (1909), daß das Phosphortier zugeführte Laktate fast in demselben Verhältnis zu verbrennen vermag wie das normale Tier.

Der oben gemachte Einwand verliert deshalb jede Wahrscheinlichkeit, und wir haben keinen Grund, anzunehmen, daß die auffallende Übereinstimmung der respiratorischen Quotienten in Hunger und Vergiftung das Produkt solcher hypothetischer Faktoren sei.

Wenn die Annahme Bauers richtig wäre, daß der Eiweißzerfall vermehrt ist, das Fett aber unverbrannt liegen bleibt, so müßte unbedingt daraus ein Ansteigen des Quotienten resultieren, um so mehr als Bauer die Entstehung des Fettes aus Eiweiß für die Phosphorvergiftung als sicher erwiesen annimmt. Dieser Vorgang müßte doch eine nicht unbedeutende Reduktion voraussetzen und durch den Verbrauch von intramolekularem Sauerstoff erst recht ein Ansteigen des Quotienten bewirken. Unsere Versuche zeigen aber nicht in einem einzigen Falle eine entsprechende Zunahme des respiratorischen Quotienten. Wir haben allerdings auch keine wesentliche Vermehrung der N-Ausscheidung gesehen, so daß wir eine Änderung des Quotienten durch vorwiegenden Eiweißzerfall nicht erwarten durften. Aber die zweite Annahme Bauers, daß das Fett bei der Phosphorvergiftung aus Eiweiß entsteht, wird durch unsere Untersuchungen

1) l. c.

durchaus in Frage gestellt. Obwohl wir in den meisten Fällen hochgradige Verfettungen konstatieren konnten, zeigt der respiratorische Quotient niemals eine wesentliche, von der Norm abweichende Zunahme. Einen Anstieg des Quotienten beobachten wir erst gegen das Ende der Vergiftung, wo er entweder eine zweifelhafte agonale Bedeutung hat, oder wo er darauf hinweist, daß das Tier gezwungen ist, wegen Mangels an Fett sein Organeiweiß mit in den Bereich der Verbrennung zu ziehen. Die Fettleber gehört aber in der Phosphorvergiftung zu den frühesten Erscheinungen und besteht nach übereinstimmenden Angaben (M u n k und L e y d e n (1865) und M e y e r (1881) schon am ersten Tage nach der Vergiftung.

Die Beurteilung der N - A u s s c h e i d u n g in der Vergiftung ist außerordentlich erschwert durch das rasche Auftreten der Nephritis, die eine in den einzelnen Versuchen sehr variierende Retention von harnfähigen Substanzen im Gefolge hat. Beim einzigen Fall, in dem keine Nephritis auftrat, wurde die N-Menge leider nicht bestimmt.

Es ist deshalb außerordentlich schwierig, fast unmöglich, die N-Ausscheidung der vergifteten Tiere mit der Ausscheidung der Hungertiere in Vergleich zu setzen. Wir beobachten zwar am ersten und zum Teil auch am zweiten Tage nach der Vergiftung stets eine Zunahme der N-Menge, die aber das Maß des Normalen nie überschreitet. Nur in zwei Fällen können wir mit einiger Wahrscheinlichkeit auf eine Vermehrung des Eiweißzerfalls durch die Wirkung des Phosphors schließen. Der Vergiftungsversuch 5 zeigt am Tage nach der Intoxikation eine prozentual viel höhere N-Zahl als das entsprechende Hungertier V, das unter denselben Stoffwechselbedingungen stand. Ferner zeigt das Tier der sechsten Vergiftungsreihe nach Unterbrechung der Inanition und vorausgehender Ölfütterung eine mehr als doppelt so hohe N-Ausscheidung als in der Norm. Es läßt sich hier aber nicht mit Bestimmtheit ausschließen, ob nicht andere Faktoren dabei mitwirken, insbesondere, ob die vorausgehende Retention nicht eine sekundäre Flut der Harnsubstanzen bewirkte.

Vielleicht liegt aber auch noch in dem bisweilen rapiden Verlauf der urämischen Erscheinungen ein Hinweis auf eine vermehrte Bildung von harnfähigen Substanzen, die eben den Grad der Retention so erhöhten, daß der Exitus sehr beschleunigt wurde.

Also, eine sichere Bestätigung der oft beobachteten Steigerung des Eiweißzerfalls unter dem Einfluß der Phosphorvergiftung

Tabelle XXII.

Verhalten der N-Ausscheidung in % und des Harnstoffquotienten.

1. N-Menge pro kg. 2. $\frac{U}{N}$-Quotient. 3. N-Zu- und -Abnahme in %.

Nr.		Hunger					Vergiftung					
		I	II	III	IV	V	IV	V	VI	VII	XII	Thyreoidin XIII
1. Tag	1.	0,4567	0,3492	0,4545	0,6189	0,6713	0,2546	0,5761	0,3494	0,5150	0,4503	0,4968
	2.	94,2	86,5	92,1	90,6	95,8		95,7	94,6	94,0	90,6	93,4
	3.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2. «	1.	0,6063	0,4773	0,4685	0,5982	1,2940	0,4259	1,0720	0,3376	0,5439	0,4980	0,6276
	2.	95,9	90,0	91,8	92,2	93,3		95,4	93,8	94,3	92,9	96,5
	3.	+ 32	+ 37	+ 3	— 3	+ 93	+ 67	+ 86	— 3	+ 6	+ 11	+ 26
3. «	1.	0,6133	0,5096	0,5646	0,6135	1,3310	0,4379	1,4590	0,4240	0,6323	0,5394	0,8337
	2.	96,5	93,7	93,7	93,5	94,5		95,6	95,7	94,2	93,7	98,7
	3.	+ 34	+ 46	+ 24	— 1	+ 98	+ 72	+ 153	+ 21	+ 23	+ 20	+ 68
4. «	1.	0,6615	0,5579	0,5640	0,6600	1,7190	0,3415		0,4276	0,5672	0,6413	0,5204
	2.	95,6	93,5	94,3	92,4	95,9		87,5	95,9	95,9	97,0	83,0
	3.	+ 45	+ 60	+ 24	+ 7	+ 156	+ 34		+ 22	+ 10	+ 42	+ 5
5. «	1.	0,7794	0,5457	0,5273	0,7541		0,0374		0,3310	0,2352	0,6661	
	2.	96,0	94,7	95,8	95,0				96,8	80,0	98,1	
	3.	+ 71	+ 56	+ 16	+ 22		— 98,5		— 5	— 54	+ 48	
6. «	1.	1,0202	0,5213	0,5722	0,8210				0,0586		0,5476	
	2.	96,9	95,0	95,0	95,9				93,7		90,2	
	3.	+ 123	+ 49	+ 26	+ 33				— 83		+ 22	
7. «	1.	1,4045	0,5317	0,5748	0,9566				0,1386			
	2.	97,5	94,3	96,2	96,7				77,7			
	3.	+ 207	+ 52	+ 27	+ 55				— 60			
8. «	1.								0,7352			
	2.								92,4			
	3.								+ 110			
									Fütterung			
10. «	1.								0,7625			
	2.								91,2			
	3.								+ 118			

liefern unsere Untersuchungen an Kaninchen nicht. Es wäre möglich, daß beim Hunde andere Stoffwechselbedingungen obwalten.

In dem Spezialversuch über die Kombination von Phosphorvergiftung mit Hyperthyreoidismus steigt die N-Ausscheidung erheblicher an als in den Fällen von reiner Phosphorvergiftung. Diese Steigerung ist aber wohl vorwiegend auf die hinlänglich bekannte Wirkung des Thyreoidins zurückzuführen. Schon am nächsten Tage tritt Retention auf, sowie Symptome der Urämie, die einen rapiden Verlauf zeigt.

Das Verhalten des Harnstoffquotienten zeigt in den ersten Tagen der Vergiftung keine wesentliche Abweichung von der Norm. Er behält dieselbe Tendenz des Ansteigens bei wie beim normalen Hungertier, solange die Zeichen der Retention fehlen. In den Versuchen XII und XIII läßt er sogar eine relativ starke Zunahme erkennen. Diese Beobachtungen sprechen jedenfalls mit großer Sicherheit dafür, daß der weithin größte Teil der N-Menge auch in der Phosphorvergiftung in der Form von Harnstoff zur Ausscheidung kommt. Sie beweisen auch, wie bereits erwähnt, daß, wenn abnorme, N-haltige, in Alkoholäther unlösliche Zerfallsprodukte, wie Leuzin, Tyrosin und andere Aminosäuren, bei der Phosphorvergiftung vorkommen, sie gegenüber den normalen Ausscheidungsprodukten sehr zurücktreten. Darin stimmen wir überein mit der Feststellung anderer Autoren, wie Münzer (1892) und Laub (1898), die den N-Rest sich stets in normalen Grenzen bewegen sahen.

Sobald aber die N-Ausscheidung durch die Retention abnimmt, sinkt auch der Harnstoffquotient oft auf abnorm tiefe Werte. Wie wir schon früher hervorhoben, können wir darin eine sowohl für die Nephritis bereits nachgewiesene Erschwerung der Harnstoffelimination gegenüber den anderen N-haltigen Harnkomponenten sehen, als auch eine eventuelle Vermehrung von abnormen Zerfallsprodukten, wie Aminosäuren, die man bei Nephritis, besonders beim Herannahen der Urämie, auch vermehrt gefunden hat. Das Tier der V.V. 6 zeigt aber, daß nach Behebung der Retention bei fortbestehender Nephritis der Quotient wieder zur Norm zurückkehrt. Das deutet mit großer Wahrschein-

lichkeit darauf hin, daß es sich bei dem Absinken des Quotienten weniger um eine Vermehrung von Aminosäuren als vielmehr um eine relativ vermehrte Harnstoffretention handelt, die bei dem Vorhandensein einer Glomerulonephritis durchaus begreiflich ist.

Die Übersichtstabellen, die wir unseren vergleichenden Erörterungen zugrunde legten, enthalten nur die Werte der in Inanition untersuchten Tiere. Es erübrigt sich deshalb noch, auch die Ergebnisse der anderen Versuche, die bei normaler und künstlicher Fütterung angestellt wurden, kurz zusammenzufassen.

Die Versuchsreihen 8 und 9 (Tabelle XIV und XV), die bei normaler Fütterung angestellt wurden, sind in ihrem Stoffwechselablauf schwer zu beurteilen, weil es nicht gelang, die Tiere durch eine gleichmäßige Ernährung im Stoffwechselgleichgewicht zu erhalten. Sobald die Tiere Phosphor bekommen hatten oder die ersten Folgen der Vergiftung sich einstellten, verweigerten sie die Nahrungsaufnahme; und so wurde der Stoffwechselablauf durch die Inanition kompliziert. Wenn wir den Einfluß des Hungers berücksichtigen, so läßt sich aus den gewonnenen Werten doch deutlich erkennen, daß der Stoffumsatz während der Vergiftung nicht wesentlich herabgesetzt ist, solange urämische und agonale Erscheinungen fehlen.

Eine interessante Tatsache zeigt Tabelle IX, nämlich das Auftreten einer initialen Stoffwechselsteigerung kurz nach der Vergiftung, obwohl das Tier nicht mehr Nahrung zu sich nahm als vorher und keine Versuchsstörung durch abnorme Arbeitsleistung beobachtet wurde. Wir sind dieser Tatsache schon wiederholt begegnet, sogar auch bei Hungertieren (cf. Tabelle XI a, XIV, XV und XVI). Bei dem Vergleich mit anderen Versuchen läßt sich feststellen, daß diese Steigerung immer erfolgte, wenn der erste Versuch nach der Vergiftung 1 bis 2 Stunden nach Verabreichung des Phosphors vorgenommen wurde, während 4 bis 5 Stunden nach der Vergiftung schon jede Steigerung fehlt.

Es kann sich dabei wohl kaum um eine spezifische Alteration des Stoffwechsels durch den Phosphor handeln, weil diese Erscheinung in den folgenden Versuchen nachläßt. Mit größerer Wahrscheinlichkeit können wir annehmen, daß die Ursache in

initialen lokalen Reizwirkungen des Phosphors auf Magen und Darm liegt, die vermehrte Peristaltik, schmerzhafte Sensationen und dadurch eine vermehrte Unruhe und Muskelarbeit hervorruft.

Die künstliche Fütterung bei dem Eintreten bedrohlicher Erscheinungen war nur bei dem Tiere der Tabelle XV imstande, den Stoffwechsel wieder annähernd auf die frühere Höhe zu heben, weil es die Vergiftung länger überstand. Bei dem anderen Tiere sank die Verbrennungsgröße trotz der Fütterung rapid ab, wie es bei dem starken Hervortreten der agonalen Erscheinungen und den starken Organveränderungen zu erwarten war. Der Zucker wird auffallend gut assimiliert und verbraucht; das zeigt uns deutlich das beträchtliche Ansteigen des respiratorischen Quotienten und das Fehlen jeder Spur von Glykosurie.

Viel mehr für den Verbrauch von Fett und Zucker während der Phosphorvergiftung beweisen uns die Tabellen XVI und XVII, wo die Tiere von Anfang der Vergiftung an künstlich gefüttert wurden.

In Tabelle XVI sehen wir gleich nach der Vergiftung und der Zufuhr von 20 g Olivenöl + 5 g Rohrzucker eine bedeutende Steigerung der Verbrennungsgröße, und die Gaswerte bleiben auch weiterhin auf beträchtlicher Höhe. Die 5 g Zucker können unmöglich imstande gewesen sein, den Stoffwechsel auf dieser Höhe zu halten. Wir müssen vielmehr annehmen, daß auch das Fett gut assimiliert und verbrannt worden ist, wenn auch der respiratorische Quotient eine beträchtliche Höhe zeigt durch die Mitverbrennung von Zucker. In dieser Frage kommt uns Tabelle VI b zu Hilfe, wo es gelang, eine reine Ölfütterung durchzuführen. Die Verbrennungsgröße zeigt dort durchweg größere Werte als bei normaler oder künstlicher Zuckerfütterung; auch die respiratorischen Quotienten bleiben dauernd unter 0,80, obwohl etwas Grünfutter beigegeben war. Das zeigt deutlich, daß die Assimilation und der Verbrauch von Fett durch die Phosphorvergiftung keine Störung erfährt. Nach den hohen Gaswerten könnte man sogar zu der Ansicht kommen, daß der Phosphor die Fettverbrennung steigert, wenn wir nicht annehmen wollen, daß der Gesamt-

stoffumsatz durch Reizzustände des Magens und Darms eine Zunahme erfährt.

Von Wichtigkeit für die Beurteilung der 8., 10. und 11. Vergiftungsreihe ist die Tatsache, daß es sich um Tiere handelt, die bereits eine Hungerperiode überstanden haben. Sie werden also vermutlich in ihrem Ernährungszustand und der Art des Stoffwechsels mit H.V. 5 und V.V. 5 übereinstimmen, die bereits am ersten Hungertage eine relativ gesteigerte N-Ausscheidung erkennen lassen. Das Tier des V.V. 10 ist sogar identisch mit dem vom H.V. 5. In dem Ablauf der Vergiftung zeigen sie deshalb alle eine große Ähnlichkeit mit dem V.V. 5, indem sie trotz künstlicher Fütterung bereits nach 2 bis 2½ Tagen der Vergiftung erliegen. Die Ölfütterung hat demnach nicht erreicht, was wir bezwecken wollten, und sie scheint den Zweck und die Bedeutung eines natürlichen Fettvorrats für die Phosphorvergiftung, wie wir ihn im V.V. 6 sehen, doch nicht ersetzen zu können.

Viel Interessantes bietet uns die reine Zuckerfütterung in Tabelle XVII. Sie beweist ganz unzweideutig, daß der Zuckerverbrauch in der Vergiftung keine Störungen erfährt. Die Stoffwechselwerte bleiben bis nahe vor dem Exitus auf ansehnlicher Höhe, zeigen sogar einmal eine erhebliche Steigerung. Ob daraus eine Zunahme der Zuckerverbrennung durch die Vergiftung spricht, müssen wir dahingestellt sein lassen, ist aber bei dem Mangel an Analogien nicht wahrscheinlich.

Trotz der großen Zuckerzufuhr beobachten wir niemals auch nur Spuren von Glykosurie, wir konnten sogar nach dem Tode des Tieres in der Leber eine relativ reichliche Menge von Glykogen nachweisen. Wenn wir die Erfahrungen aus V.V. 6 noch zu Hilfe nehmen, so können wir aus allen Beobachtungen die Schlußfolgerung ableiten, daß die Verbrennung des Zuckers in der Phosphorvergiftung keine wesentlichen Störungen und sicher keine Einschränkung erfährt.

Diese Spezialuntersuchungen über das Verhalten von Fett und Kohlehydraten im Stoffumsatz der Phosphorvergiftung bieten uns eine wertvolle Ergänzung der Hungerversuche. Wir dürfen jetzt schließen, daß keine Stoffwechselkomponente durch den Phos-

phor eine Herabsetzung der Verbrennung erleidet, so daß kein Grund vorhanden ist, daß der Gaswechsel als Ausdruck des Gesamtstoffwechsels früher absinkt, als bis ihn agonale Störungen dazu zwingen.

III.

Beurteilung der Ergebnisse an der Hand der Literatur.

a) Respiratorischer Stoffwechsel bei Phosphorvergiftung.

Die Angabe von Bauer (1871), daß der Phosphor die Verbrennungsprozesse des Körpers herabsetze, hat schon wiederholt den Zweifel und den Widerspruch anderer Autoren hervorgerufen. Was man gegen seine Beweisführung ins Feld führte, ist die Tatsache, daß er sein Tier unter den schwersten Vergiftungssymptomen nahe vor dem Exitus untersuchte. In der Tat macht dieser Grund die Schlußfolgerung Bauers unhaltbar, wie unsere Untersuchungen unzweifelhaft beweisen. Wenn wir, wie Bauer, bei allen Tieren erst deutliche Zeichen der Vergiftung, d. h. der Urämie und der herannahenden Agone abgewartet hätten, dann wären wir in dem größten Teil unserer Versuche zu demselben Ergebnis gelangt. Nach unseren früheren Ausführungen ist es aber durchaus begreiflich, wenn die Verbrennungsprozesse des Körpers bei so hochgradigen Organveränderungen, wie wir sie beobachteten, und beim Vorhandensein des Kollapses erheblich herabgesetzt sind.

Man könnte uns einwenden, wenn der Phosphor die Organe so hochgradig schädigt und Kollaps hervorruft, so ist die Herabsetzung der Verbrennungsprozesse im letzten Grunde doch auf den Phosphor zurückzuführen. Gewiß, aber die Frage, um die es sich handelt, bezieht sich auf eine spezifische Wirkung des Phosphors auf den Stoffwechsel. Wenn wir die Wirkung eines Giftes toxikologisch analysieren wollen, so müssen wir zwischen primären und sekundären Veränderungen scharf unterscheiden, denn das Grundprinzip jeder pharmakologischen Forschung liegt darin, die Vielheit der Erscheinungen möglichst auf eine spezifische Grundeinheit zurückzuführen. Aber nur das ist spezifisch für ein Gift,

was sich ohne den Einfluß von sekundären Störungen und Veränderungen an dem Vergiftungsbild erkennen läßt.

Obwohl die Arbeit Bauers keine prinzipielle Trennung der Begriffe Wirkung des Phosphors und Wirkung der Phosphorvergiftung zeigt, so zweifeln wir doch nicht daran, daß sie in der Herabsetzung des Oxydationsvermögens eine spezifische Eigenschaft des Phosphors sehen will.

Diese Annahme wird aber durch seine einzige Untersuchung nicht bewiesen, um so mehr, weil er den Einfluß sekundärer Faktoren gar nicht berücksichtigt hat. Unsere Versuchsergebnisse, die zum Teil an Tieren gewonnen sind, die die Vergiftung ohne Urämie und Kollaps überstanden, sprechen vielmehr direkt gegen jede Herabsetzung der Oxydationsvorgänge. Es erübrigt sich deshalb, noch näher auf die Einzelheiten der Untersuchungen Bauers einzugehen. Wir möchten nur noch hervorheben, daß die subkutane Applikation von Phosphoröl wegen der auftretenden Nekrosen und Reizzustände nicht gleichgültig sein kann für exakte Stoffwechseluntersuchungen.

Wie es kommt, daß Bauer wagt, aus einem einzigen Versuche weitgehende Schlüsse zu ziehen, wird uns begreiflich, wenn wir seine eigenen Worte aus der Entgegnung auf die Einwände Falcks (1878) zitieren: Es gibt Versuchsresultate, die so schlagend sind und die Möglichkeit einer Täuschung so sicher ausschließen, daß ein einziger Versuch entscheiden kann, und so verhält es sich bei der Frage des Stoffumsatzes bei der Phosphorvergiftung.

Die Resultate von Io Monaco (1893) stimmen im wesentlichen mit unseren eigenen Untersuchungen überein. Auch er fand, daß der Gaswechsel bei Phosphorvergiftung in normalen Grenzen vor sich geht, und daß der Verbrauch von Fett und Kohlehydraten nicht vermindert ist. Wir können auch seine spätere Beobachtung bestätigen, daß der Phosphor um so energischer wirkt, je größer der Stoffwechsel des Tieres ist, und sehen den Grund dafür in einer Beschleunigung der urämischen Erscheinungen infolge des größeren Eiweißzerfalls bei gleichzeitig bestehender Nephritis.

Die Untersuchungen von A. Schneider (1895) brachten wieder eine Bestätigung der Schlußfolgerung Bauers, und in

der neueren Literatur [L o e w i 1907] mißt man ihnen, trotz einer abfälligen Kritik seiner primitiven Methodik, doch eine große Beweiskraft zu.

S c h n e i d e r beschränkt sich darauf, nur die ausgeschiedene CO_2 zu bestimmen, die natürlich nur ein relatives und sehr unsicheres Maß der Verbrennungsgröße darstellt. Er bedenkt anfangs nicht, daß die CO_2-Menge im Hunger normalerweise viel beträchtlicher absinkt als die O_2-Aufnahme, weil bei vorwiegender Fettverbrennung neben C auch sehr reichlich H verbrannt wird. Seine beiden ersten Versuche ermangeln deshalb jeder Beweiskraft, um so mehr, als sich der Einfluß agonaler Störungen nicht ausschließen läßt. In seiner dritten Versuchsreihe sucht er den Einfluß der Karenz auszuschalten, indem er zunächst die Herabsetzung der CO_2-Ausscheidung durch die Inanition allein feststellt. Danach wiederholt er an dem wieder aufgefütterten Hungertier dieselben Versuche nach vorheriger Phosphorvergiftung und findet eine Herabsetzung der CO_2 um 26% durch die Wirkung des Phosphors allein.

Nun beweisen aber unsere Versuche, daß die Tiere, die nach vorausgehendem Hunger im Sommer wieder aufgefüttert wurden, einen rapiden Vergiftungsverlauf zeigen. Unter einer erheblichen Steigerung des Eiweißzerfalls und einer enormen Gewichtsabnahme starb das Tier von V.V. 5 schon 1½ Tage nach der Inanition, ohne eine erhebliche Abnahme der relativen Gaswerte. S c h n e i d e r s Tier starb allerdings erst einen Tag nach dem maßgebenden Versuch, so daß wir kaum den Einfluß des nahenden Todes hier annehmen können. Aber was sich gegen S c h n e i d e r s Zahlen einwenden läßt, ist die Tatsache, daß er absolute und nicht relative Werte vergleicht. Er setzt stillschweigend voraus, daß die Gewichtsabnahme in beiden Fällen die gleiche war, was wir nach unseren Erfahrungen über aufgefütterte Hungertiere sehr bezweifeln müssen. Es ist deshalb sehr wahrscheinlich, daß bei einer Reduktion der CO_2-Werte auf 1 kg Körpergewicht die Differenz der Zahlen viel geringer ausgefallen wäre.

Dazu ist es durchaus gewagt, ohne gleichzeitige Bestimmung des O_2-Verbrauchs und des respiratorischen Quotienten aus den

Zahlen der CO_2-Ausscheidung weitgehende Schlüsse zu ziehen, weil sie durchaus kein genaues Maß für das Verhalten der Verbrennungsgröße darstellen.

Die Arbeit von Athanasiu (1899) über den Stoffwechsel von Fröschen unter der Einwirkung von Phosphor haben wir schon unter den Literaturangaben hinsichtlich ihrer Beweiskraft beurteilt. Seine Respirationsversuche können nicht als ein einwandfreier Beweis seiner Schlußfolgerung gelten, daß die Oxydationsprozesse in der Phosphorvergiftung eine Steigerung erfahren. Bei der großen Variabilität des Gaswechsels der Frösche ist es begreiflich, daß die Ergebnisse der einzelnen Versuche so kontrovers ausfallen und deshalb keine exakte Schlußfolgerung zulassen. Obwohl seine Annahme einer Stoffwechselsteigerung durch die Vergiftung sich unseren eigenen Beobachtungen sehr nähert, sogar in verschiedenen Versuchen Analogien findet, ist die Möglichkeit einer Vergleichung bei der Ungleichheit der Versuchsobjekte kaum durchzuführen. Trotzdem läßt sich nicht leugnen, daß seine Schlußfolgerung durch einen Teil unserer Beobachtungen sehr an Wahrscheinlichkeit gewinnt.

Die Untersuchungen von Welsch (1905) führten wieder zu einer neuen Bestätigung der inzwischen oft angefochtenen Ansicht Bauers, daß der Phosphor die Oxydationsvorgänge herabsetze. Sie stehen deshalb auch in Widerspruch zu unseren eigenen Ergebnissen, und da man seiner Arbeit in der neueren Literatur (Loewi 1907) große Beweiskraft zumißt, müssen wir seine Untersuchungen einer besonders eingehenden Kritik unterziehen.

Welsch schlägt bei seinen Versuchen zunächst den Weg Schneiders ein, indem er einen Hund am Tag nach der letzten Fütterung bei normaler Inanition untersucht, dann nach einmaliger neuer Fütterung das Tier vergiftet und es nach gleicher Karenzzeit zum zweiten Male untersucht. Als Grundlage für diese Untersuchung dient ihm Versuch II, der zeigt, daß die Verbrennungsgröße am zweiten Tage der Inanition keine wesentliche Abnahme erfährt. Er findet sogar in Versuch III eine wesentliche Zunahme, eine Tatsache, die wir nach unseren Erfahrungen sehr

bezweifeln müssen. Der Stoffwechsel kann im Hunger, besonders in den ersten Tagen, erheblich schwanken, auch frühere Werte weit übertreffen, je nach dem Verhalten des Versuchstieres in der Respirationskammer. Im allgemeinen beobachten wir aber im Hunger eine fast konstante Abnahme der Gaswerte, wenn die Bedingungen die gleichen bleiben. Wenn aber am zweiten Hungertage so erhebliche Schwankungen der Stoffwechselgröße vorkommen, so scheint er uns für eine exakte Vergleichung durchaus ungeeignet. Auch das Mittel aus allen Versuchen des Tages kann diese Störungen nicht mehr verwischen. Im Versuch III zeigt z. B. die O_2-Aufnahme Schwankungen von 731 ccm bis 1021 ccm, der respiratorische Quotient bewegt sich von 0,84 auf 0,70 und steigt dann wieder auf 0,91. Das sind Differenzen, die sich bei der Berechnung der Mittelwerte überaus störend geltend machen müssen, und wir können deshalb der Vergleichung keine zwingende Beweiskraft zumessen.

Dazu kommen noch andere Bedenken. Welsch ist zwar überzeugt, daß er seine Tiere vor und nach der Vergiftung in gleichem Ernährungszustand untersucht. Aber wir sehen nicht den geringsten Anhaltspunkt dafür, daß die einmalige Fütterung nach der zweitägigen Inanition ausreichte, das Tier auf seinen früheren Ernährungszustand zurückzubringen. Das Defizit, das durch den Hunger entstanden war, war vielleicht bei weitem noch nicht gedeckt, so daß das Tier zwar anfangs die frühere Stoffwechselhöhe zeigte, sich aber bei zunehmender Inanition viel schneller auf ein Stoffwechselminimum einstellen mußte. Dafür spricht sogar der respiratorische Quotient, der bei der zweiten Untersuchung viel niedrigere Werte zeigt als in der ersten Versuchsreihe. Die Herabsetzung der Gaswerte kann also auch sehr wohl durch Inanition allein bedingt sein.

Im Versuch IV sucht er die Wirkung des Phosphors möglichst akut zu gestalten durch multiple Injektionen unter die Haut. Ein so gewaltsamer Eingriff kann natürlich nicht bedeutungslos sein für eine exakte Stoffwechseluntersuchung. Er ist unter Umständen schon allein geeignet, einen Kollapszustand herbeizuführen und das Tier starb in der Tat schon kurze Zeit nach der Vergiftung.

Weiterhin versucht Welsch, seine Untersuchungen im Stoffwechselgleichgewicht durchzuführen, indem er ihnen zu bestimmter Zeit gleiche Nahrungsmengen zuführt. Dieses Verfahren scheitert aber daran, daß die Tiere nach Vergiftung jede Nahrungsaufnahme verweigerten. Er verzichtet deshalb in Versuch V darauf, eine Vergleichung der Werte vorzunehmen, weil er glaubt, den Einfluß der Karenz nicht sicher ausschließen zu können. In Wirklichkeit zeigen die O_2-Werte keine so große Abnahme, als daß sie nicht durch die Inanition allein bedingt sein könnte. Der letzte Wert steht sogar auf der Höhe des ersten Hungertages.

In den Versuchen an Kaninchen bestimmte Welsch nur die O_2-Aufnahme mit Hilfe des Oxygénographs von Frédéricq und kommt zu denselben Ergebnissen wie vorher. Aber auch hier finden sich dieselben Lücken der Beweisführung, weil sich nicht ausschließen läßt, ob die Abnahme der O_2-Werte durch den Hunger allein bedingt ist. Welsch findet im Durchschnitt in seinen Untersuchungen eine Abnahme der O_2-Aufnahme um 15% und der CO_2-Ausscheidung um 26%. Das sind Werte, die durchaus nicht so hochgradig sind, als daß sie nicht durch die großen Schwankungen der Vergleichsbedingungen und durch die Inanition allein hervorgerufen sein könnten.

Es ist unbegreiflich, daß Welsch versucht, seine Werte in Vergleich zu setzen zu den erheblich höheren Zahlen Bauers, obwohl beide unter ganz verschiedenen Bedingungen und zu verschiedenen Zeiten der Inanition untersucht haben, so daß jede gemeinsame Vergleichsbasis fehlt.

Zum Schluß sucht Welsch seine Resultate noch zu bestätigen durch kalorimetrische Untersuchungen am Kaninchen. Er macht zwar keine Angaben darüber, in welchem Stadium der Vergiftung er seine Versuche anstellte. Wenn er aber seine Tiere nahe der Agone bei schon beginnenden Zeichen des Kollapses untersucht hat, was nach den Werten durchaus wahrscheinlich ist, so ist eine Herabsetzung der Wärmebildung begreiflich und spricht nicht für eine spezifische Wirkung des Phosphors.

Durch diese Darlegungen glauben wir gezeigt zu haben, daß auch die Untersuchungen Welschs einer strikten Beweiskraft

entbehren, weil sie unter zu großen Schwankungen der Versuchsbedingungen ausgeführt sind und vor allem dem Einfluß der fortschreitenden Inanition nicht genügend Rechnung tragen.

Die Untersuchungen von L u s k (1907) an Hunden brachten wieder neues Licht in die vielumstrittene Frage und rechtfertigten die Zweifel an der bisherigen Auffassung. Seine Schlußfolgerungen stimmen in der Frage des Gesamtstoffwechsels vollkommen mit unseren eigenen Ergebnissen überein. Die beiden Versuche sind geradezu typisch für den Ablauf des Stoffwechsels bei der Phosphorvergiftung und stellen ausgewählte Paradigmata für unsere zahlreichen Versuche dar. Eine genaue Darstellung der Methodik läßt die Arbeit vermissen, auch sind keine Gaswerte angeführt, sondern die Kalorienwerte, umgerechnet auf die einzelnen Stoffwechselelemente. Dadurch ist eine allgemeine Vergleichung mit unseren Werten erschwert. Da aber der Gesamtkalorienwert im O_2-Verbrauch zum Ausdruck kommt, so läßt sich wenigstens für den Gesamtstoffwechsel die große Übereinstimmung mit unseren Beobachtungen erkennen. Der Hund I entspricht ganz unserem Tier des V.V. 6 und zeigt noch lange Zeit nach der Vergiftung weit höhere Werte als bei normaler Inanition, so daß eher eine Steigerung des Stoffwechsels durch den Phosphor bewirkt zu sein scheint. Der Hund II bietet das Bild der rapiden Intoxikation mit starker Nephritis, wie es bei subkutaner Applikation so hoher Phosphordosen zu erwarten war. Der Gesamtstoffwechsel zeigt deshalb nach anfänglicher Steigerung rasche Abnahme der Verbrennungswerte mit der Zunahme der agonalen Erscheinungen, analog den Beobachtungen bei der größten Zahl unserer eigenen Versuche.

So einwandfrei und beweisend die beiden Versuche von L u s k auch erscheinen möchten, so waren weitere Nachprüfungen und Ergänzungen doch noch wünschenswert und notwendig, um ein durch die Tradition geheiligtes Dogma definitiv zu widerlegen.

In unseren eigenen Untersuchungen haben wir versucht, alle Fehlerquellen nach Möglichkeit zu vermeiden. Um vor allem eine sichere Vergleichsbasis zu gewinnen, haben wir verschiedene Tiere von gutem und von schlechtem Ernährungszustand sowohl

im Hunger als auch unter gleichen Bedingungen in der Vergiftung untersucht.

Wenn wir unsere Ergebnisse noch einmal kurz überblicken, so haben wir in einigen Versuchen zwar auch eine beträchtliche Abnahme der Gaswerte gesehen, für O_2 bis zu 46%, für CO_2 bis zu 49%, aber immer nur kurz vor dem Exitus unter den schwersten Erscheinungen der Urämie und der Agone. Wir haben deshalb keinen Grund, diese Abnahme der Oxydationsvorgänge als eine spezifische Wirkung des Phosphors aufzufassen, sondern als sekundäre Folgen der Vergiftung, die in schwersten Organschädigungen und agonalen Erscheinungen bestehen und allein imstande sind, die Verbrennungsprozesse erheblich herabzusetzen. Dazu sind wir um so mehr berechtigt, als wir in zwei Versuchsreihen, die ohne Urämie und sekundäre Störungen verliefen, gegenüber der Norm nicht die geringste Abnahme der Stoffwechselvorgänge beobachteten. Mehrere Versuche bestätigen sogar die Beobachtung von Lusk, daß die Verbrennungsgröße unter der Einwirkung des Phosphors eine geringe Steigerung erfährt. Aber für diese Möglichkeit finden wir in anderen Versuchen zu wenig Anhaltspunkte, als daß wir berechtigt wären, darin eine spezifische Wirkung des Phosphors zu sehen. Auch können wir nicht mit absoluter Sicherheit ausschließen, daß dabei geringe Versuchsstörungen von seiten des Tieres eine Rolle spielen.

Wir müssen deshalb unsere Ergebnisse dahin zusammenfassen, daß dem Phosphor nicht die spezifische Eigenschaft zukommt, die Oxydationsvorgänge des Organismus herabzusetzen, sondern daß der Gasstoffwechsel unter dem Einfluß der Phosphorvergiftung in normalen Grenzen verläuft. Wir betonen aber, daß unsere Resultate die Möglichkeit einer geringen Stoffwechselsteigerung, wie sie Lusk bereits beobachtet hat, nicht ausschließen, sondern eher wahrscheinlich machen.

b) Der Eiweißstoffwechsel in der Phosphorvergiftung.

Was den Eiweißstoffwechsel betrifft, so sind unsere Untersuchungen nicht geeignet, eine Bestätigung der zahlreichen, über-

einstimmenden Beobachtungen anderer Autoren zu bringen, weil die Kontrolle der N-Ausscheidung durch das rasche Eintreten der nephritischen Retention sehr erschwert war.

Die Ansicht von Storch und Bauer, daß die N-Ausscheidung durch die Phosphorvergiftung eine Steigerung erfährt, ist mit weit besserer Methodik von späteren Autoren, wie Stark, Kast, Münzer und zuletzt von Welsch und Lusk und anderen, so übereinstimmend nachgeprüft worden, daß wir sie als sehr wahrscheinlich betrachten dürfen.

Wir möchten aber doch auf eine interessante Tatsache hinweisen, die mit großer Wahrscheinlichkeit aus unseren Versuchen spricht. Am ersten und zum Teil auch am zweiten Tage nach der Vergiftung sind bei unseren Tieren die Erscheinungen der Nephritis und der Retention noch nicht ausgeprägt. Trotzdem beobachten wir bei den Tieren mit ausreichendem Fettvorrat niemals eine Vermehrung der N-Ausscheidung, die die Höhe des normalen Hungertieres überschreitet. Nur bei dem Versuchstier des V.V. 5, mit einem ausgesprochenen Fettmangel, zeigt sich eine beträchtliche Zunahme des Eiweißzerfalls unter der Einwirkung des Phosphors, weit stärker als bei dem entsprechenden Paralleltier im H.V. 5.

Bauer hat sein Versuchstier, einen Hund, erst am 13. Hungertag, wo die größte Menge des Fettvorrates schon aufgebraucht ist, vergiftet und beobachtete dann in den nächsten Tagen eine erhebliche Steigerung der N-Ausscheidung. Wir können uns deshalb der Vermutung nicht erwehren, daß vielleicht nur bei Tieren mit einem relativen Fettmangel unter dem Einfluß der Phosphorvergiftung eine Steigerung des Eiweißzerfalls eintritt, weil ihnen das nötige Reservematerial fehlt, das geschädigte Protoplasma vor dem vermehrten Zerfall zu schützen.

c) Die Frage der Entstehung und des Verbrauchs von Fett in der Phosphorvergiftung.

In der Frage über die Entwicklung der Organverfettungen bei der Phosphorvergiftung hat lange Zeit die Ansicht von Bauer geherrscht. Er glaubte, daß das Fett durch eine vermehrte Abspaltung aus Eiweiß entstände und sich infolge des gleichzeitig

herrschenden O_2-Mangels unverbrannt in den Organen aufstaple. Aber die späteren Untersuchungen von Lebedeff und Rosenfeld lassen heute keinen Zweifel mehr daran, daß es sich bei der Phosphorverfettung vorwiegend um einen Fetttransport aus den Depots des Körpers handelt.

Auch unsere Untersuchungen können diese Feststellung nur bestätigen und liefern nicht den geringsten Anhaltspunkt für die Richtigkeit der Annahme Bauers. Die Entstehung von Fett aus Eiweiß müßte doch einen gewissen Reduktionsvorgang voraussetzen, der sich unbedingt in einem Ansteigen des respiratorischen Quotienten zu erkennen geben müßte. Wir beobachten aber in allen Versuchen nicht eine einzige Steigerung, die von der Norm erheblich abweicht. Es läßt sich vielmehr mit zunehmender Inanition eine deutliche Tendenz zum Absinken des respiratorischen Quotienten erkennen.

Auch konnten wir bei dem Tier des V.-V. 5, das nach 7 tägigem Hunger bei der neuen Auffütterung kein Fett sondern anscheinend nur Organeiweiß angesetzt hatte, nach der Vergiftung in keinem Organ auch nur die geringsten Zeichen einer Verfettung erkennen. Diese Tatsache bestätigt die analogen Beobachtungen von Leisering (1864), Lebedeff und Rosenfeld (1903) und spricht gemeinsam mit dem Verhalten des respiratorischen Quotienten sehr gegen die Möglichkeit der Fettbildung aus Eiweiß.

Die Frage des Fettverbrauchs bei der Phosphorvergiftung ist in der Literatur sehr abweichend beantwortet worden, aber die neueren Untersuchungen von Taylor (1899) und Kraus und Sommer (1902) haben doch mit großer Wahrscheinlichkeit bewiesen, daß der Fettverbrauch in der Phosphorvergiftung gesteigert ist.

Auch unsere Untersuchungen bieten für die Frage der Fettverbrennung reichlich Anhaltspunkte. Obwohl wir mit einer ganz anderen Methodik und unter anderen Versuchsbedingungen dieser Frage näher traten, geben unsere Ergebnisse der Ansicht genannter Autoren eine gewisse Stütze.

Zunächst zeigen die respiratorischen Quotienten bei allen Versuchstieren mit nachweislich gutem Fettvorrat konstant niedrige

Werte, ohne die Grenzen des Normalen auch nur einmal zu verlassen. Da wir aber aus dem Verhalten der Harnstoffquotienten und den übereinstimmenden Untersuchungen anderer Autoren eine vermehrte Entstehung von abnormen Verbrennungsprodukten ausschließen können, so haben wir keinen Grund, daran zu zweifeln, daß der niedrige respiratorische Quotient tatsächlich der Ausdruck einer vorwiegenden Fettverbrennung ist. Das Ansteigen der Gaswerte im V.-V. 6 deutet sogar auf eine Zunahme der Fettverbrennung hin.

Noch klarer zeigt uns die künstliche Ölfütterung in Tab. XI b und XVI, daß das Phosphortier keineswegs die Fähigkeit verloren hat, Fett auch in großen Mengen zu verbrennen, und daß die Ölfütterung, solange die Darmassimilation nicht versagt, allein imstande ist, den Stoffwechsel auf beträchtlicher Höhe zu halten. In diesen beiden Versuchsreihen fällt besonders auf, daß die O_2-Werte fast durchweg eine nicht unbeträchtliche Steigerung über die Norm zeigen. Diese Tatsache scheint uns ebenso wie Tabelle XIb für die Möglichkeit einer Steigerung des Fettverbrauchs in der Phosphorvergiftung zu sprechen und würde mit den Ergebnissen der genannten Autoren im Einklang stehen.

d) Die Frage nach dem Verhalten des Kohlehydratstoffwechsels.

Der rasche Schwund des Glykogens aus der Leber bei Phosphorvergiftung ist von vielen Autoren übereinstimmend beobachtet worden. Trotzdem hat man wenigstens bei Tieren auch bei reichlicher Zuckerzufuhr niemals Glykosurie beobachtet. Man glaubt diese eigentümliche Erscheinung nur durch die Annahme einer vermehrten Zuckerverbrennung deuten zu können.

Unsere einschlägigen Versuche zeigen, daß der eingeführte Zucker stets auffallend gut assimiliert und verbraucht wird. Wir beobachten stets sehr hohe respiratorische Quotienten, die sogar bisweilen, wie bei Athanasiu, die Einheit überschreiten, als Zeichen der Fettsynthese. Auch der Gesamtstoffwechsel wird durch die künstliche Zuckerfütterung auf normaler Höhe gehalten,

er zeigt sogar plötzliche isolierte Steigerungen, die aber wohl mehr durch das Verhalten des Tiers bedingt sind.

Diese auffallenden Tatsachen, die eine gute Ausnutzung und starken Verbrauch der Kohlehydrate im Stoffwechsel voraussetzen, stehen im Widerspruch zu den hypothetischen Angaben neuerer Autoren, wie Neubauer (1909), Lusk (1907), Frank und Isaac (1911), die den raschen Schwund des Glykogens ohne Hyperglykämie durch eine Umwandlung in Milchsäure deuten, die teils verbrannt, teils durch die gleichzeitige Störung der Glykogensynthese aus Milchsäure nicht wieder, wie im normalen Zustand, in der Leber zu Glykogen regeneriert werden kann. Das würde aber einen so schweren Ausfall von energetisch wichtigen Komplexen, eine so starke Änderung im Gesamtstoffwechsel bedeuten, daß man seinen Einfluß auf die Verbrennungswerte, speziell den respiratorischen Quotienten, unbedingt erkennen müßte. Wir sehen aber nicht den geringsten Hinweis auf eine Ausschaltung oder Störung im Kohlehydratstoffwechsel. Weder eine vermehrte N-Ausscheidung noch der respiratorische Quotient deutet darauf hin. Daß Hund und Kaninchen im Verhalten des Kohlehydratstoffwechsels wesentlich differieren, ist nicht wahrscheinlich, jedenfalls gewinnen die hypothetischen Vorstellungen genannter Autoren durch unsere Versuche wenig an Wahrscheinlichkeit.

Trotz der großen Mengen von Rohrzucker, die wir verfütterten, haben wir auch niemals Glykosurie auftreten sehen, in Übereinstimmung mit den Angaben von Welsch, Neubauer und anderen Autoren. Nur der Harn, der in der Agone gelassen wurde, zeigte deutliche Spuren von Zucker, was natürlich bei dem Nachlassen aller Organfunktionen durchaus begreiflich erscheint.

Eine auffallende Überraschung ergab die Untersuchung der Leber des Versuchstieres der Tabelle XII auf seinen Gehalt an Glykogen. Den meisten Autoren war bisher der Nachweis des Glykogens in der Phosphorleber noch nicht gelungen, und man glaubte, daß die Phosphorleber die Fähigkeit, Glykogen aufzubauen, verloren hätte (Welsch 1905). Demgegenüber beobachteten wir bei einem mit reichlichen Mengen Rohrzucker gefütterten Tier noch mehrere Stunden nach dem Tode, wo man eine

erhebliche Zersetzung voraussetzen sollte, nicht unbeträchtliche Mengen von Glykogen in der Leber. Diese Tatsache ist bereits von Neubauer festgestellt worden, und er deutet sie als eine persistierende Fähigkeit der Phosphorleber, aus Lävulose Glykogen zu bilden. Wir können seine Schlußfolgerung bestätigen, daß die Phosphorleber die Fähigkeit der Glykogenbildung nicht absolut eingebüßt hat.

Von großem Interesse ist die Tatsache, daß wir bei demselben Tier mit der reichlichen Zuckerfütterung nicht die geringsten Zeichen einer Organverfettung konstatieren konnten. Es handelt sich zwar um ein Tier, das nach 7 tägiger Hungerperiode wieder aufgefüttert wurde und deshalb, analog dem Tier des V.V. 5, keinen Fettvorrat erwarten ließ. Aber trotzdem konnten wir bei der Sektion deutlich nachweisbare Fettdepots in der Nierenkapsel unter dem Epikard, noch reichlicher im Mesenterium und Unterhautzellgewebe nachweisen. Diese Beobachtung scheint uns für die Frage der Beziehung des Glykogenvorrats zur Verfettung nicht ohne Bedeutung zu sein, und es sei uns deshalb zum Schlusse erlaubt, bei dieser Frage etwas zu verweilen.

Rosenfeld (1903) hatte zuerst die Wechselwirkung von Glykogen und Fett bei den verschiedenen Vergiftungen, die Organverfettungen hervorrufen, studiert und darauf eine geistreiche Theorie aufgebaut. Er glaubt, wenn eine Zelle durch eine Noxe geschädigt wird, so werden mehrere Moleküle des Zelleibes außer Funktion gesetzt. Um aber doch auf der Höhe der Leistung zu bleiben, erhöht die Zelle ihre Spannkräfte durch Oxydation aller Kohlehydrate, deren sie habhaft werden kann, wodurch die Leber schnell glykogenfrei wird, oder sie zieht das disponible, zirkulierende Eiweiß zum Schutz heran. Sind aber alle Sparmittel erschöpft, dann schreitet die Zelle zum letzten Hilfsmittel, dem Fett, als der letzten Reserve des Körpers (res redit ad triarios). Mit dem Aufwand und der Tragweite dieser letzten Schutzkraft siegt die Zelle oder sie stirbt.

Es läßt sich nicht leugnen, daß sich diese Theorie, so hypothetisch sie ist, den tatsächlichen Beobachtungen bei der Vergiftung sehr gut anpaßt. Auch in unseren Versuchen finden sich

zahlreiche Momente, die sehr für die Wahrscheinlichkeit der Theorie sprechen.

Was zunächst die Wechselwirkung von Glykogenvorrat zur Verfettung betrifft, so ist es Rosenfeld bei allen anderen Vergiftungen, nur nicht bei der Phosphorvergiftung, gelungen, durch reiche Zuckerfütterung einen Ansatz von Glykogen zu bewirken und dadurch die Verfettung zu verhüten. Unsere eigene Erfahrung aus Versuch 11 scheint uns deshalb als Ergänzung seiner Untersuchungen und für die Fundierung seiner Theorie besonders wertvoll zu sein. Es gelang uns, in Übereinstimmung mit den Untersuchungen Neubauers, durch reichliche Rohrzuckerfütterung einen, wenn auch geringen Glykogenansatz zu erzielen und das Auftreten von Verfettungen trotz Fettvorrat zu verhüten. Diese Tatsache spricht sehr für die Annahme, daß dem Fett in der Phosphorvergiftung eine wichtige Schutzrolle nicht zukommt, solange die Kohlehydrate noch im Überschuß vorhanden sind. Sie ergänzt auch die Theorie von Rosenfeld für die Phosphorvergiftung, daß zuerst das Glykogen die Schutzwirkung übernimmt und das Fett erst als letzte Reserve ins Treffen rückt.

Was die Bedeutung des Fettes für den Ablauf der Phosphorvergiftung betrifft, bieten unsere Versuche zahlreiche interessante Beobachtungen. Rosenfeld sieht den Hauptwert des Fettes bei der Organverfettung in einer Hilfsaktion zugunsten der geschädigten Zellen, zum Ersatz des außer Funktion gesetzten Eiweißes und zum Schutze des noch ungeschädigten Protoplasmas. Wenn wir die einzelnen Versuchstiere auf ihre Widerstandsfähigkeit gegen die Vergiftung vergleichen, so läßt sich fast als ein Gesetz daraus ableiten, daß die Vergiftungsrapidität umgekehrt proportional ist dem Fettvorrat der Tiere. Je mehr Fett die Tiere haben, um so länger ertragen sie die Vergiftung. Das Tier des V.V. 6, das den besten Ernährungszustand zeigte und vor allem über einen enormen Fettvorrat verfügte, übersteht sogar die Vergiftung vollständig ohne Schaden, obwohl es unzweifelhafte Zeichen der Intoxikation zeigte. Das Tier des V.V. 5 dagegen, das seinen Fettvorrat durch eine vorausgehende Hungerzeit eingebüßt hat und auch trotz guter Auffütterung keinen Fettansatz mehr erzielte,

erliegt der Vergiftung rapid schon nach Verlauf von 1½ Tagen. Die Sektion ergab in der Tat einen vollständigen Mangel des Körperfetts und ein gänzliches Fehlen von Organverfettungen. Sowohl Herz als auch Leber und Niere waren vollständig frei von Fett und ließen partiell nur die Kennzeichen der trüben Schwellung erkennen. Nach Rosenfeld fehlte also hier dem Protoplasma der Zellen die letzte Schutzwehr im Kampf gegen die Wirkung des Giftes, so daß der Organismus hilflos erlag.

Aber ein großer Teil unserer Versuche weist darauf hin, daß nicht nur in der Erhaltung der Zellfunktion, sondern vielleicht noch viel mehr in der Herabsetzung des Eiweißzerfalls und der N-Ausscheidung die große Bedeutung des Fettvorrats für den Ablauf der Vergiftung liegt. Der Eiweißzerfall in der Phosphorvergiftung soll gesteigert sein, und wir finden, daß, wenigstens bei den Tieren mit relativem Fettmangel, die N-Ausscheidung unter der Einwirkung des Phosphors eine beträchtliche Zunahme erfährt, eben weil die Eiweißsparer fehlen. Wenn nun aber unter dieser Konstellation des Stoffwechsels eine Nephritis auftritt, so wird die Retention gegen die Norm noch verstärkt und die Urämie mit ihren Folgeerscheinungen nimmt einen rapiden Verlauf. Wir sind überzeugt, daß diese urämische Intoxikation den Organismus ebenso schnell zum Erliegen bringen kann als das hypothetische Erlahmen der Zellfunktion.

Aber die Schwere der Nephritis kann ihrerseits wieder abhängen von der Intensität und Nachhaltigkeit, mit der das Fett das Protoplasma der Nierenzellen schützt, um ihnen die Funktion zu erhalten. Deshalb müßten wir doch die primäre Bedeutung des Fettes in der Schonung des Protoplasmas durch die Verfettung zur Erhaltung der Zellfunktion sehen und der Herabsetzung der N-haltigen Verbrennungsprodukte und Vermeidung der Urämie erst eine sekundäre Rolle in der Phosphorvergiftung zumessen. Es besteht aber zwischen den beiden Faktoren ein enger Kausalnexus, der für den Ablauf der Vergiftung einen verhängnisvollen Circulus vitiosus bedeutet.

Wenn es uns durch künstliche Fütterung nicht immer gelang, den tödlichen Ausgang zu vermeiden, so spricht das nicht etwa

gegen die Schutzwirkung des Fettes. Es beweist uns nur, daß mit der Zunahme der nephritischen Erscheinungen die Assimilation des Fettes so erheblich nachließ, daß die Vermehrung des Eiweißzerfalls und die rapide Entwicklung der Urämie nicht vermieden werden konnte. Die künstliche Fütterung ist eben nicht imstande, die Bedeutung eines natürlichen Fettvorrates im Körper zu ersetzen.

Alle unsere übrigen Versuche weisen aber mit großer Wahrscheinlichkeit darauf hin, daß die Größe des Fettvorrates für die Intensität und den Ausgang der Vergiftung von größter Bedeutung ist.

Wir können nicht leugnen, daß die Theorie von Rosenfeld auch nach unseren Untersuchungen sehr viel Wahrscheinlichkeit hat, weil sie allen Beobachtungen am besten Rechnung trägt. Athanasiu (1899) vertrat den Gedanken, daß das Fett dazu dienen könnte, den Phosphor einzuhüllen, um ihn in sauerstoffärmere Gebiete zu transportieren. Rosenfeld lehnt diese Möglichkeit zwar ab, weil sie für keine andere Verfettung zutreffen könnte. Aber es wäre nicht unmöglich, daß auch dieser Vorgang wenigstens für die Phosphorvergiftung von gewisser Bedeutung sein kann. Gerade wegen der leichten Löslichkeit des Phosphors in Fett vermag ein großer Fettvorrat relativ größere Mengen von Phosphor einzuhüllen und festzuhalten als die übrigen Gewebe und dadurch die protoplasmatische Substanz vor der schädigenden Einwirkung des Phosphors zu schützen.

Welsch sieht für die Theorie Rosenfelds darin eine Kontroverse, daß sich das Fett trotz starken Verbrauchs in den Leberzellen anhäuft, und glaubt vielmehr, daß, analog den Ergebnissen seiner Stoffwechseluntersuchungen, auch die Verbrennung des Fettes in den Organen gehemmt sein muß. Aber nach unseren vorausgehenden Erörterungen ist es als unzweifelhaft bewiesen, daß der Fettverbrauch in der Phosphorvergiftung normal oder eher gesteigert ist. Vielleicht löst aber die von Lubarsch (1896) angegebene Präzipitinwirkung der vergifteten Zelle auf das flüssige Fett diesen scheinbaren Widerspruch.

Summarische Zusammenfassung der Ergebnisse.

Wenn wir die einzelnen Resultate unserer Untersuchungen noch einmal kurz zusammenfassen, so haben sie ergeben:

A. für den Hungerstoffwechsel des Kaninchens.

1. Der respiratorische Stoffwechsel zeigt sowohl in seinen absoluten wie relativen Werten mit fortschreitender Inanition eine fast gleichmäßige Abnahme. Nur bei Tieren mit fast ausschließlicher Eiweißverbrennung erfahren zwar die absoluten, nicht aber die relativen Gaswerte eine Verminderung, diese lassen vielmehr mit zunehmendem Hunger eine kleine Steigerung erkennen.

2. Die N-Ausscheidung erfährt im Hunger meist schon am zweiten Tage eine Steigerung und bleibt weiterhin bei reichem Vorrat an N-freien Brennmaterialien entweder auf annähernd gleicher Höhe oder steigt in dem Maße an, als das Tier gezwungen ist, sein Organeiweiß mit in den Zerfall zu ziehen.

3. Der Harnstoffquotient steigt mit zunehmendem Hunger konstant an und ist um so höher, je mehr Eiweiß das Tier verbrennt.

4. Kaninchen, die man durch Hunger ihres Fettvorrats beraubt hat, geht im Sommer die Fähigkeit ab, sich wieder ein größeres Fettdepot zu schaffen, sie setzen bei noch so intensiver Fütterung anscheinend nur Organeiweiß an.

B. Für den Stoffwechsel bei Phosphorvergiftung.

1. Die Herabsetzung des respiratorischen Stoffwechsels bei Phosphorvergiftung ist nicht der Ausdruck einer spezifischen Wirkung des Phosphors auf den Stoffwechsel, sondern durch sekundäre Folgen der Vergiftung und agonale Erscheinungen bedingt. Bei der durch keine letalen Störungen komplizierten Form der Vergiftung bewegen sich die Stoffwechselwerte in normalen Grenzen oder scheinen sogar ein wenig über die Norm gesteigert zu sein. Daraus schließen wir, daß der Gesamtstoffumsatz unter dem Einfluß der Phosphorvergiftung jedenfalls keine Herabsetzung, sondern eher eine geringe Steigerung erfährt.

2. Die N-Ausscheidung ist in der Vergiftung nach eingetretener Nephritis oft ganz erheblich herabgesetzt. Bei Kaninchen mit ausreichendem Fettvorrat bewegt sich die N-Menge anfangs, d. h. vor der Retention, in normalen bis leicht übernormalen Grenzen, während sie bei Tieren mit hochgradigem Fettmangel mit Beginn der Intoxikation eine ganz erhebliche Steigerung zeigt.

Der Harnstoffquotient wird durch die Phosphorvergiftung nicht wesentlich beeinflußt und hält sich auf annähernd normaler Höhe. Erst nach dem Eintreten der nephritischen Retention sinkt er mehr oder weniger stark ab. Daraus schließen wir, daß abnorme N-haltige Verbrennungsprodukte, wie die alkoholätherunlöslichen Aminosäuren, wenn sie überhaupt bei der Phosphorvergiftung vorkommen, ganz zurücktreten gegenüber den normalen N-haltigen Harnbestandteilen.

3. Für die Annahme der Entstehung von Fett aus Eiweiß liefern unsere Untersuchungen nicht die geringsten Anhaltspunkte. Das Ausbleiben der Verfettung in Fällen hochgradigen Fettmangels, und das Fehlen eines typischen Ansteigens des respiratorischen Quotienten sprechen vielmehr dieser Annahme jede Wahrscheinlichkeit ab.

Der Verbrauch des Fettes erleidet durch die Vergiftung keine Einschränkung, scheint vielmehr gesteigert zu sein. Dafür spricht das typische Verhalten des respiratorischen Quotienten und der Erfolg der künstlichen Ölfütterung, sowie die Tatsache, daß wir wiederholt in Inanition wie bei künstlicher Fettzufuhr eine Steigerung der Gaswerte bei relativ niedrigem Quotienten beobachteten.

Die Verfettung der Organe ließ sich in einem Falle durch künstliche Fütterung mit großen Mengen Rohrzucker hintanhalten.

4. Der Kohlehydratstoffwechsel erfährt durch die Phosphorvergiftung keine Einschränkung. Künstliche Zuckerfütterung erhält den Gaswechsel auf normaler Höhe.

Die Fähigkeit der Glykogensynthese in der Leber wird durch die Vergiftung nicht absolut aufgehoben, sie besteht noch weiter bei Rohrzuckerfütterung.

Trotz der Fütterung mit großen Zuckermengen wurde niemals außer in der Agone, Glykosurie beobachtet.

5. Die Permeabilität der Gefäße erfährt unter dem Einfluß der Phosphorvergiftung eine erhebliche Zunahme.

Zum Schlusse bleibt mir noch die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer und Chef, Herrn Professor Dr. Gürber, Direktor des pharmakologischen Instituts, für das große Interesse, das er meinen Untersuchungen entgegenbrachte, für die gütige Überlassung der nötigen Apparate und des Materials, sowie für seine allzeit freundliche Bereitwilligkeit, mir mit seinem Rat und seiner Erfahrung zu dienen, meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Desgleichen bin ich Herrn Professor Schmidt, Direktor des pathologischen Instituts, zu großem Dank verpflichtet für die freundlichst entgegenkommende Untersuchung eines Teils der pathologisch veränderten Organe, wodurch das Verständnis und die Auffassung der Vergiftung sehr gefördert wurde.

Literaturverzeichnis.

1860 Hauff, Tödliche Vergiftung durch Phosphorpaste. Württemb. Med. Korresp.-Blatt Nr. 34, 1860.
Bollinger, Ein Fall von Phosphorvergiftung. D. Arch. f. Med. Bd. 6, 1860.

1864 Leisering, Phosphorvergiftung bei Hühnern. Arch. f. path. Anat. u. Physiol. Bd. 30 S. 478, 1864.

1865 Storch, Den akute Phosphorforgiftning etc. Zitiert von Falck. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 7 S. 369, 1865.
Munk u. Leyden, Die akute Phosphorvergiftung. Berlin 1865.
Saikowsky, Über die Fettmetamorphose der Organe nach innerlichem Gebrauch von As.-, Sb.- und P.-Präparaten. Arch. f. path. Anat. u. Physiol. Bd. 34 S. 73, 1865.

1869 Schultzen u. Rieß, Über akute Phosphorvergiftungen und akute Leberatrophie. Charité Ann. Bd. 15 S. 1, 1869.

1871 Bauer, Stoffumsatz bei der Phosphorvergiftung. Zeitschr. f. Biologie Bd. 7 S. 63, 1871.

1872 Bauer, Über die Zersetzungsvorgänge im Tierkörper unter dem Einfluß von Blutentziehung. Zeitschr. f. Biologie Bd. 8 S. 567, 1872.
1876 Fraenkel, Über den Einfluß der verminderten O_2-Zufuhr in den Geweben auf den Eiweißzerfall im Tierkörper. Arch. f. path. Anat. u. Physiol. Bd. 67 S. 273, 1876.
1877 Falck, Der inanitielle Stoffwechsel und seine Bedeutung für Pharmakologie und Toxikologie. Arch. f.e xp. Path. u. Pharm. Bd. 7 S. 369, 1877.
1878 Bauer, Über die Eiweißzersetzung bei Phosphorvergiftung. Zeitschrift f. Biologie Bd. 14 S. 527, 1878.
1879 Cazeneuve, Influence du Phosphor sur l'excrétion urinaire. Gaz. méd. Paris 1879.
Rosenbaum, Untersuchungen über den Kohlehydratbestand des tierischen Organismus nach Vergiftung mit As, P, Strychnin etc. Dissertation Dorpat, 1879.
1880 Thibaut., Des variations de l'urée dans l'empoisonement par le Phosphor. Compt. rend. Acad. Sciences t. 90 p. 1173, 1880.
Fraenkel u. Röhmann, Phosphorvergiftung bei Hühnern. Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. 4 S. 439, 1880.
1881 H. Meyer, Über die Wirkung des Phosphors auf den tierischen Organismus. Straßburg 1881.
1882 Blendermann, Beitrag zur Kenntnis der Bildung und Zersetzung des Tyrosins im Organismus. Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. 6 S. 234.
Quinquand, Les effets des agents producteurs de la graisse sur le diabet spontané ou expérimental. Compt. rend. Hebdom. d. Soc. Biologie p. 535. Paris 1882.
1883 Lebedeff, Woraus bildet sich das Fett in Fällen der akuten Fettbildung? Arch. f. d. ges. Physiol. (Pflüger) Bd. 31 S. 11, 1883.
1884 Frerichs, Über den Diabetes. 1884.
Rumpf, Pflügers Archiv Bd. 33 S. 538, 1884.
1885 Leo, Fettbildung und Fetttransport bei Phosphorvergiftung. Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. 9 S. 469, 1885.
Schmitt, Über den Fettgehalt der Tiere nach Phosphorvergiftung. Dissert. Bonn 1885.
Starck, Beiträge zur Pathologie der Phosphorvergiftung. D. Arch. f. kl. Med. Bd. 35 S. 481, 1885.
1887 Bergeat, Verfettung bei Phosphorvergiftung. Gesellschaft für Morph. u. Physiol. zu München Bd. 29 S. 11, 1887.
1888 Kast, Über Beziehungen der Chlorausscheidung zum Gesamtstoffwechsel. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 12 S. 267, 1888.
1891 Badt, Kritische und klinische Beiträge zur Lehre vom Stoffwechsel bei Phosphorvergiftung. Dissert. Berlin 1891.
1892 Jaquet, Über die Wirkung mäßiger Säurezufuhr auf CO_2-Menge, CO_2-Spannung und Alkaleszenz des Blutes. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 30 S. 311, 1892.
Pflüger, Über die Entstehung von Fett aus Eiweiß im Körper der Tiere. Pflügers Archiv Bd. 51 S. 229, 1892.

Münzer, Der Stoffwechsel des Menschen bei akuter Phosphorvergiftung. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 52, 1892.

1893 lo Monaco, Lo Scambio gassoso respiratorio dell'avelemento perfosforo. 1893. Bollet. della Roy. Accad. med. di Roma. Vgl. Fortschritte der Tierchemie Bd. 23, 1893.

Pembrey u. Gürber, On the influence of bleeding and transfusion upon the respiratory exchange. Journ. of Physiol. Bd. 15 Nr. 6, 1893.

1894 Werthmann, Über den Einfluß der Jahreszeit auf den Stoffwechsel hungernder Kaninchen. Dissert. Würzburg 1894.

1895 A. Schneider, Einige experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Phosphorvergiftung. Dissert. Würzburg 1895.

1896 lo Monaco, Einfluß der langsamen Phosphorvergiftung auf den Stoffwechsel. Arch. der Pharm. u. Ther., zit. in Fortschritte der Tierchemie Bd. 24, 1896.

1898 Laub, Über Glykosurie bei akuter Phosphorvergiftung. Wien. klin. Wochenschrift Nr. 27, 1898.

Kaufholz, Über das Verhalten des Leberglykogens und Blutzuckers nach Phosphorvergiftung. Dissert. Würzburg 1898.

Daddi, Sull'origine del grasso nelle avveluamento da fosforo etc. Le Sperimentali t. 52 p. 215, 1898.

Polimanti, Über die Bildung von Fett im Organismus nach Phosphorvergiftung. Pflügers Archiv Bd. 70 S. 349, 1898.

Pflüger, Beiträge zur Physiologie der Fettbildung des Glykogens, und der Phosphorvergiftung Bd. 71 S. 318, 1898.

1898 E. Koll, Über subkutane Fetternährung. Habilitationsschrift. Würzburg 1898.

1899 Athanasiu, Die Erzeugung von Fett im tierischen Körper unter dem Einfluß von Phosphor. Pflügers Archiv Bd. 74 S. 511, 1899.

Taylor, The origin of fat from protein in the so called fatty metamorphosis of phosphorus poisoning. Journ. of exp. med. vol. 4p. 399, 1899.

1900 Pfaundler, Über ein Verfahren zur Bestimmung des Amidosäurestickstoffes im Harn. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 30 S. 75.

Ray, Mc Dermott and Lusk, Phosphorus poisoning and Phloridzin-Diabetes. American journal of physiolog. Bd .3 p. 139, 1900.

1902 Kraus u. Sommer, Über Fettwanderung bei Phosphorintoxikation. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 2 S. 86, 1902.

Rosenfeld, Fettbildung Bd. 2, Ergebnisse der Physiologie Bd. 2 S. 1. Biochemie S. 50.

1903 Kraus, Verhandlg. der deutsch. pathol. Gesellschaft. Kassel 1903.

Krehl, Pathologische Physiologie S. 490.

1905 Welsch, Recherches sur la pathogénie des lésions anatomiques dans l'intoxication phosphorée aiguë. Arch. internat. de Pharm. et de Thér. t. 14 p. 211, 1905.

Mohr, Über das Verhalten der Kohlehydrate im Körper phosphorvergifteter Tiere. Zeitschr. f. exp. Pathol. S. 1, 1905.

1906 v. Noorden, Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels Bd. 1 S. 984, 1906.
Mandel u. Lusk, Lactic acid in intermediary metabolism. Americ. journal of physiol. t. 16 p. 129, 1906.
1907 Loewi, Arzneimittel und Gifte in ihrer Wirkung auf den Stoffwechsel. Handb. der Pathol. des Stoffwechsels Bd. 2 Kap. 15, 1907. Lusk, Metabolism in phosphorus poisoning American journal of phys. vol. 19 p. 461, 1907.
1909 Neubauer, 1. Über das Schicksal der Milchsäure bei normalen und phosphorvergifteten Tieren. Archiv für exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 61 S. 387, 1909. 2. Ist der Unterschied im Verhalten der Glykogenbildung aus Lävulose bzw. Dextrose beim Diabetes für diesen charakteristisch? Ibidem, S. 174, 1909.
1910 Stupel, Der Harnstoffquotient und seine Variationen beim Kaninchen. Dissert. Würzburg 1910.
1911 Frank u. Isaac, Über das Wesen des gestörten Stoffwechsels bei der Phosphorvergiftung. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 64 S. 274, 1911.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich, Otto Hirz, am 28. Dezember 1884 in Struthütten, Kreis Siegen i. W., als Sohn des Kaufmanns Theodor Hirz und seiner Ehefrau Mathilde, geb. Stolz, dissidentischer Konfession und preußischer Staatsangehörigkeit.

Von meinem sechsten bis zwölften Lebensjahre war ich Schüler der Elementarschule meines Heimatortes und besuchte darauf zwei Jahre lang die Rektoratsschule zur Vorbereitung für das Gymnasium. Mit 14 Jahren wurde ich in die Quarta des Gymnasiums zu Dillenburg aufgenommen und bestand dort nach 6½ jährigem Besuche der Anstalt das Maturitätsexamen. Ich wandte mich darauf gleich dem Studium der Medizin zu und verbrachte mein erstes Semester in Bonn. Im zweiten Semester ging ich nach Marburg und bestand dort nach weiteren vier Semestern S. S. 1908 meine ärztliche Vorprüfung. Meine klinischen Studien begann ich in Marburg, wo ich im sechsten Semester verblieb. Im siebenten Semester bezog ich die Universität Kiel, um im achten Semester wieder nach Marburg zurückzukehren. In Marburg habe ich nach weiteren drei Semestern meine medizinischen Studien beschlossen und bestand hier am 8. Mai 1911 mein ärztliches Staatsexamen.

Meine akademischen Lehrer waren:

Bonn: v. la Valette, Strasburger, Anschütz, Schiefferdecker, Ludwig.

Marburg: Gasser, Disse, Zumstein, Schenk, Kutscher, Lohmann, Ackermann, Zinke, Meyer, Korschelt, Küttner, Mannkopff, Brauer, Friedrich, Gürber, Beneke, Bach, Tuczek, Stoeckel, Zangemeister, Bonhoff, Müller, Ostmann, Hildebrand, Krauß, Rieländer, Jahrmärker, Hübner, Haecker, Schoene, Bruns, Bauereisen.

Kiel: Heller, Doehle, Falck, Hoppe-Seyler, Fischer, Hoehne, Wandel, Noeßke, Friedrich, Bering.